

Aus der chirurgischen Klinik und Poliklinik
im Klinikum Steglitz der Freien Universität Berlin
Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. med. R. Häring
Abteilung für Allgemein-, Gefäß- und Thoraxchirurgie
Leiter: Prof. Dr. med. R. Häring

**DIE OKKLUSION DES DUCTUS PANCREATICUS
BEIM GÖTTINGER MINIATURSCHWEIN**
—biochemische und morphologische Untersuchungen—

INAUGURAL — DISSERTATION

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Ulrich J. Watermann
aus Dortmund

1903





Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546614_0004

Aus der chirurgischen Klinik und Poliklinik im Klinikum Steglitz
der Freien Universität Berlin
Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. med. R. Häring
Abteilung für Allgemein-, Gefäß- und Thoraxchirurgie
Leiter: Prof. Dr. med. R. Häring

DIE OKKLUSION DES DUCTUS PANCREATICUS
BEIM GÖTTINGER MINIATURSCHWEIN

- biochemische und morphologische Untersuchungen -

INAUGURAL - DISSERTATION

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Ulrich J. Watermann
aus Dortmund

Referent: Professor Dr.R. H ä r i n g
Korreferent: Professor Dr.E.S. B ü c h e r l

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen
Fachbereiche der Freien Universität Berlin

Promoviert am: 14.September 1983

MEINEN ELTERN

I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

	Seite
0 Vorwort	7
1 Einleitung	9
1.1 Das Pankreas - strukturelle Elemente und physiologische Funktionsweise	9
1.1.1 Strukturelle Elemente - der feingewebliche Aufbau der Drüse	9
1.1.2 Zur Physiologie des Pankreas	11
1.1.2.1 Exokrine Sekretion des Pankreas	11
1.1.2.2 Pankreassaftenzyme	11
1.1.2.3 Die Regulation der Pankreassekretion	12
1.1.2.4 Die Inselzellhormone des Pankreas	12
1.1.2.5 Wirkungen des Insulin und Glukagon	13
1.1.2.6 Regulation der Inselzellhormone	14
1.2 Das pathologische Pankreas - Pankreatitis	15
1.2.1 Die Formen der Pankreatitis	15
1.2.2 Ätiologie der akuten Pankreatitis	17
1.2.3 Pathogenese der akuten Pankreatitis	18
1.2.4 Ätiologie der chronischen Pankreatitis	22
1.2.5 Pathogenese und pathologische Anatomie der chronischen Pankreatitis	23
1.2.6 Diagnose und Operationsindikation der chronischen Pankreatitis	26
1.2.7 Operationsverfahren bei der chronischen Pankreatitis	29
1.2.7.1 Drainageoperationen	29
1.2.7.2 Resezierende Verfahren	31
1.2.7.3 Pankreasgangligatur	33
1.2.7.4 Pankreasgangokklusion	38

1.2.7.4.1	Exkurs: Die geschichtliche Entwicklung der Pankreasgang-okklusion sowie die spezielle Geschichte und Funktionsweise des Prolamin (Ethibloc)	40
1.2.7.4.1.1	Die geschichtliche Entwicklung der Pankreasgangokklusion	40
1.2.7.4.1.2	Funktionsweise und Geschichte des Prolamin (Ethibloc)	41
1.2.7.4.2	Vorliegende Ergebnisse der Pankreasgangokklusion (PGO)	43
1.2.7.4.2.1	Morphologische Veränderungen des Pankreas nach PGO	43
1.2.7.4.2.2	Die endokrine Funktion des Pankreas nach Pankreasokklusion	45
2.	Fragestellung	46
3.	Material und Methoden - Experimentelles Design	47
3.1	Allgemeines experimentelles Design und Material	47
3.1.1	Zeitraum des Versuchs	47
3.1.2	Tierstamm	47
3.1.3	Ductus-pancreaticus-Okklusion: Das Prolamin (Ethibloc)	49
3.1.4	Operatives Modell	50
3.1.5	Anzahl der Tiere	50
3.1.6	Untersuchungszeitpunkt	50
3.1.7	Statistische Methoden	51
3.1.8	SI-Einheiten	51
3.1.9	Darstellungsweise	51
3.2	Spezielle Methodik	52
3.2.1	Blutentnahmen	52

	Seite
3.2.1.1	Venaesectio 53
3.2.2	Qualitätskontrollen 54
3.2.3	Gewichtsbestimmung 54
3.2.4	α -Amylase 54
3.2.5	Lipase 55
3.2.6	Glukose 55
3.2.7	Funktionsteste zum Kohlen- hydrat-Stoffwechsel 55
3.2.7.1	Intravenöser Glukosetoleranz- test (i.v.GTT) 57
3.2.7.2	Intravenöser Tolbutamidtest 59
3.2.8	Histologie
4.	Pankreasgangokklusion- Die Operationstechnik 61
4.1	Das Pankreas - spezielle Anato- 61 mie beim Miniaturschwein
4.2	Die chirurgische Operations- 61 technik
4.2.1	Anästhesie 61
4.2.2	Pankreasgangokklusion (PGO) 63
5.	Ergebnisse mit Wertung 66
5.1	Postoperative Letalität 66
5.2	Körpergewicht 67
5.3	α -Amylase 67
5.4	Serum-Lipase 72
5.5	Glukose 74
5.5.1	Verhalten der Serum-Glukose bei 74 Anwendung des i.v.GTT in ver- schieden Zeitintervallen nach Pankreasgangokklusion
5.5.2	Verhalten der Serum-Glukose bei 78 Anwendung des i.v.Tolbutamid- Tests in verschiedenen Zeit- intervallen nach Pankreasgang- okklusion

	Seite
5.7	Morphologische Resultate der Pankreasgangokklusion 86
5.7.1	Makroskopische Befunde 86
5.7.2	Histologische Befunde 88
6.	Resümierende Beurteilung 100
7.	Literaturverzeichnis 106

V O R W O R T

Die enorme Zunahme der vorwiegend alkoholisch induzierten chronisch rezidivierenden Pankreatitis hat in den letzten Jahren die in der experimentellen und praktischen Bauchchirurgie tätigen Wissenschaftler unter den Druck gesetzt, neue Behandlungskonzepte für diese Krankheit zu entwickeln. Unterstützt wurden sie dabei von dem simultan sich entfaltenden, verfeinerten diagnostischen Instrumentarium zur Eingrenzung der das Pankreas betreffenden pathologischen Prozesse und der erwachsenden perioperativen Intensivmedizin.

Die starken, oftmals unerträglichen Schmerzen der vielfach morphinabhängigen Patienten wurden in der Anfangsphase der modernen Bauchchirurgie Ende der vierziger und Anfang der fünfziger Jahre von DU-VAL (24), MERCADIER und PUESTOW (33, 86) durch Drainageoperationen zu behandeln versucht. Die häufigen Rezidive, von denen diese Operationen gefolgt sind, führten in den folgenden Jahren zu Linksresektionen, partieller Duodeno-Pankreatektomie (Whipplesche Operation) und totaler Pankreatektomie, die jedoch mit bis zu 21% postoperativer Letalität behaftet sind (33). Die radikale Sanierung durch die totale Duodeno-Pankreatektomie ist postoperativ innerhalb von sechs Jahren sogar von einer Letalität von 40% gefolgt.

In dieser Situation zeigten HOFFMANN (50) 1977 und GEBHARDT (35) 1977 - der erstere durch Ligatur, der andere durch ausfüllende Verlegung (Okklusion) des Ductus pancreaticus -, wie durch selektive Ausschaltung der exokrinen Funktion des Pankreas eine endgültige Befreiung der Drüse von der chronischen Entzündung erreicht werden kann.

Hier setzt die vorliegende Arbeit an: Es soll ein Beitrag zu der Frage geleistet werden, ob durch die selektive Atrophie der exokrinen Funktion der Bauchspeicheldrüse im Verfahren der Pankreasgangokklusion das endokrine Leistungsvermögen der Drüse - bezogen auf die Insulinproduktion - funktionell intakt bleibt, oder ob - und wenn, inwieweit - auch der endokrine Apparat des Pankreas durch diesen Eingriff Schaden nimmt.

1. E I N L E I T U N G

Im folgenden sollen, weil hierauf während der ganzen Arbeit immer wieder Bezug genommen werden wird, zuerst die mikroskopische Anatomie und Physiologie des normalen Pankreas rekapituliert und dann über die akute und chronische Pankreatitis übergeleitet werden zu den experimentellen und klinisch-chirurgischen Behandlungsmethoden der chronischen Pankreatitis.

1.1 Das Pankreas - strukturelle Elemente und physiologische Funktionsweise

1.1.1 Strukturelle Elemente - der feingewebliche Aufbau der Drüse-----

Das Pankreas besteht aus dem exokrinen, pankreassaft-liefernden serösen und dem endokrinen Anteil, den LANGERHANS'schen Inseln. Das exokrine Pankreas produziert Enzyme für den Eiweiß-, Kohlenhydrat- und Fettabbau, die über den Ductus pancreaticus in das Duodenum geleitet und dort aktiviert werden. Die Drüse wird bindegewebig in Lobuli unterteilt. Im lockeren interlobulären Bindegewebe verlaufen die großen Ausführungsgänge, Gefäße und vegetative Nerven. Das Pankreas ist eine rein seröse Drüse mit azinösen Endstücken. Die serösen Zellen sind pyramidenförmig und lassen eine basale, in vivo homogene, nach Fixierung streifige, basophile, an Ribonucleinsäure reiche Zone (Ergastoplasma) und einen lumenwärts gelegenen Zellabschnitt unterscheiden, der während der Sekretionsruhe zahlreiche, stark lichtbrechende, azidophile Zymogengranula (Vorstufen des

Pankreassekretes) enthält, die während der Sekretion sehr bald zahlenmäßig abnehmen. Das Ausführungsgangssystem ist auf lange Schaltstücke beschränkt, die direkt in die größeren Ausführungsgänge münden, Streifenstücke fehlen. Die Schaltstücke denkt man sich an ihrem Anfang in den Azinus eingestülpt: dadurch treten im Schnitt sogenannte centro-acinäre Zellen auf, die für das Pankreas charakteristisch, aber dennoch nicht immer zu finden sind. Die Ausführungsgänge tragen ein kubisches, gegen das Ende zu hochprismatisches Epithel. Kleine mucoiden Drüsen münden in die größeren Ausführungsgänge (12, 67, 110, 95).

Das endokrine Pankreas, die LANGERHANS'schen Inseln, die in ihrer Gesamtheit auch als Inselorgan bezeichnet werden, entstehen nach NEUBERT (110) aus den Inselzapfen, die von den Drüsengängen und Endstücken aussprossen. Die Inseln bestehen aus netzförmigen, von zahlreichen und weiten Blutkapillaren durchzogenen Zellsträngen, die sich meist schwächer als das exogene Drüsengewebe anfärben. Die meisten der 0.5 bis 2 Millionen Inseln sind im Cauda- und Corpusbereich der Drüse zu finden. Sie haben Durchmesser von 75 bis 500 μ m. Nach Form und färberischem Verhalten lassen sich in ihnen drei Zellarten unterscheiden: die A-Zellen enthalten zahlreiche azidophile, bei Silberimprägnation sich schwarzfärbende α -Granula und machen ca. 20% aller Zellen aus; sie produzieren Glukagon. B-Zellen, die ca. 75% aller Zellen darstellen, zeigen ein zart gekörntes, schwer färbbares Zytoplasma und einen runden, locker gebauten Kern; sie bilden das Insulin, das in ihrer Vorstufe als Zinkkomplex in den β -Granula enthalten ist. D-Zellen, die ca. 5% aller Zellen ausmachen, besitzen eine dichte Kernstruktur und feine, mit Anilin-Blau elektiv färbbare Granula im Zytoplasma. Sie werden als Gastrinbildner (67) angesehen. BLOOM (12)

beschreibt eine zusätzliche agranuläre Zelle, die als C-Zelle bezeichnet wird, beim Guinea-Schwein.

1.1.2 Zur Physiologie des Pankress

1.1.2.1 Exokrine Sekretion des Pankreas

Beim Menschen (beim Göttinger Miniaturschwein liegen hierzu noch keine Untersuchungsergebnisse vor) werden in Abhängigkeit von der Nahrungszufuhr pro Tag etwa 3000 ml Pankreassaft sezerniert. Er ist dem Blutplasma isoton und weist einen pH von 8 bis 8.5 auf. Dieser hohe pH-Wert ist bedingt durch die hohe Konzentration an Bikarbonat, die, wiederum beim Menschen, bei maximaler Sekretion 125 mval/l beträgt. Zusätzlich enthält der Pankreassaft die Kationen Na^+ , K^+ , Ca^{++} , Mg^{++} und die Anionen Cl^- , SO_3^{--} , HPO_4^{--} . Durch den Bikarbonatgehalt des Pankreassekretes, der Galle und des Darmsaftes wird der pH-Wert des sauren Chymus im Dünndarm in Richtung Neutralpunkt bzw. in den schwach alkalischen Bereich verschoben. Dies schafft ein günstiges Milieu für die Pankreasenzyme, die optimal bei pH 7 bis 8 arbeiten.

1.1.2.2 Pankreassaftenzyme

Die Enzyme des Pankreassaftes werden für die Verdauung von Eiweiß, Fett und Kohlenhydraten benötigt. In aktiven Vorstufen sezerniert, werden sie normalerweise erst im Dünndarm aktiviert. Trypsinogen, Chymotrypsinogen, Procarboxypeptidase A und B sowie Elastase sind die wichtigsten eiweißspaltenden Proenzyme. Trypsinogen wird zuerst durch Abspaltung eines Hexapeptids am C-Terminus durch Enteroki-

nase im Darm aktiviert, das dabei entstehende Trypsin setzt diese Aktivierung dann autokatalytisch fort. Ebenso aktiviert letzteres das Chymotrypsinogen und die Karboxypeptidasen. Die Fette werden durch Pankreaslipase (es gibt auch intestinale Lipasen, die unabhängig vom Pankreas ausgeschüttet werden (94)), Phosphorlipase A und Lecithinase abgebaut, Kohlenhydrate durch Pankreas- α -Amylase und die Nucleinsäure durch Nucleasen. Neben dem Pankreas sezernieren auch die Gll.parotis, mandibularis et submandibularis α -Amylase, die im Serum nachweisbar ist.

1.1.2.3 Die Regulation der Pankreassekretion

Die Pankreassekretion wird während der cephalischen Phase reflektorisch über die Nn.vagi in Gang gesetzt, jedoch erfolgt der Hauptteil der Sekretion erst nach dem Übertritt von Chymus in das Duodenum durch Freisetzung der gastro-intestinalen Hormone Sekretin und Cholezystokinin - Pankreozymin. Sekretin bewirkt die Ausscheidung eines großen Saftvolumens mit hohem Bikarbonatgehalt bei geringer Enzymkonzentration. Der Hauptangriffspunkt von Sekretin dürften die Epithelzellen der intralobulären Kanälchen sein. Das Cholezystokinin - Pankreozymin (CCK-PKZ) verursacht die Sekretion eines stark enzymhaltigen Pankreassaftes und bewirkt in höheren Konzentrationen zusätzlich eine Entleerung der Gallenblase (70, 109).

1.1.2.4 Die Inselzellhormone des Pankreas

Die Hormone des Pankreas sind Insulin und Glukagon. Das Insulin ist ein Proteohormon, das aus zwei parallel angeordneten Polypeptidketten besteht, die durch Sulfidbrücken

verbunden sind; sein Molekulargewicht beträgt ca. 6000. Das Glukagon ist ein kettenförmiges Polypeptid mit einem Molekulargewicht von ca. 3500. Die Wirkungen der Inselzellhormone lassen sich hinsichtlich ihrer Hauptwirkung zentrieren auf die Beeinflussung des Blutglukosespiegels: hier verhalten sich beide Hormone antagonistisch. Insulin wirkt blutzuckersenkend, Glukagon blutzuckersteigernd. Die Wirkung des Insulins überwiegt - rein quantitativ betrachtet - die des Glukagons erheblich: bei Entfernung des Pankreas macht sich der Ausfall des Insulins am stärksten bemerkbar. Glukagon wird neben der Synthese in den A-Zellen der LANGERHANS'schen Inseln zusätzlich in Drüsen der Magen- und Duodenalschleimhaut gebildet; dadurch wird es in die Nähe der Entero hormone und der sogenannten Gewebshormone gerückt.

1.1.2.5 Wirkungen des Insulin und Glukagon

Insulin senkt den Blutzucker. Dies wird auf folgende Faktoren zurückgeführt:

- a) Die Glukosepermeabilität der Zellen, insbesondere der Herzmuskel-, der Skelettmuskel- und der Fettgewebszellen, nicht jedoch der Gehirnzellen, wird durch Insulin erhöht, somit der Glukoseeinstrom in die Zelle und ihre intrazelluläre Metabolisierung gesteigert.
- b) Der Glykogenaufbau in der Leber wird gesteigert.
- c) Die Glukoneogenese aus Aminosäuren wird vermindert. Insulin wirkt folglich auch anabol (Förderung des Körperansatzes; Synergismus mit dem Wachstumshormon). In den Fettstoffwechsel greift es durch Förderung der Aufnahmefähigkeit des Fettgewebes und der Leberzellen für freie Fettsäuren und deren Speicherung in Form von Triglyzeriden (Depotfett) ein. Dem Auftreten von Ketokörpern und einer

Azidose wirkt es somit entgegen.

Glukagon steigert die Glukosebildung in der Leberzelle durch erhöhte Glykogenolyse (Synergist des Adrenalin). Es wirkt fördernd auf die Glukogneogenese. In bezug auf den Fettstoffwechsel sind die Wirkungen komplex; es steigert die Fettsäureoxydation in der Leber, dadurch entstehen mehr Ketokörper. Andererseits fördert es die Speicherung von Fettsäuren in Form von Triglyzeriden.

1.1.2.6 Regulation der Inselzellhormone

Bis vor einigen Jahren glaubte man, daß die Sekretion des Insulin ausschließlich durch die Blutglukosekonzentration reguliert würde. Inzwischen ist jedoch eine große Anzahl von Stoffen bekannt, die auf die Insulinsekretion wirkt. So stimulieren eine Anzahl von Aminosäuren, hauptsächlich Leucin und - wenn auch in geringerem Maße - Valin, Isoleucin, Lysin, Arginin, Methionin und Phenylalanin, Glukagon und Pankreozymin (49) die Insulinsekretion, während zum Beispiel eine Erniedrigung des Blutkaliumspiegels die Sekretion hemmt (115). Ein schneller Abfall der Plasmaglukosekonzentration führt zu einem sofortigen Anstieg des Glukagon im Plasma. Vice versa wird durch eine kohlenhydratreiche Mahlzeit ein schneller Anstieg der Insulinkonzentration und gleichzeitiger Abfall der Glukagonkonzentration verursacht. Anders verhält sich die Antwort des Pankreas auf die Aufnahme von Protein: hier steigen Insulin- und Glukagonkonzentration parallel.

1.2 Das pathologische Pankreas - Pankreatitis

1.2.1 Die Formen der Pankreatitis

Die entzündlichen Pankreaserkrankungen lassen sich - der "Marseiller Nomenklatur" folgend - von der Klinik der Funktion und der Morphologie der Drüse her in zwei große Gruppen dichotomisieren: die akuten Pankreatitiden und die chronischen Pankreatitiden. (Tab.1).

FORMEN DER PANKREATITIS ("MARSEILLER - MANIFEST" 1963)

<u>I AKUTE PANKREATITIS</u>	<u>Kennzeichnendes klinisch-pathologisches Resultat</u>
A Akute Pankreatitis	Nach Ausklingen der akuten Autodigestion → Remission mit funktioneller und morphologischer Restitution (Narbe ohne Progredienz der Erkrankung)
B Akute rezidivierende Pankreatitis	
	Durch Vernarbungsstenosen des Ductus pancreaticus oder Pseudocysten UBERGANG (selten) in :
	↓
<u>II CHRONISCHE PANKREATITIS</u>	
A Rezidivierende chronische Pankreatitis (80%)	— Akute Schübe, progressive unregelmäßige SKLEROSE mit Zerstörung und Verlust des exokrinen Parenchyms ("chronic relapping pancreatitis") Spätfolge : Endokrine und exokrine Insuffizienz mit MALASSIMILATION und DIABETES MELLITUS (globale Pankreasinsuffizienz)
B Chronische Pankreatitis (20%)	— Verlauf wie unter II A ohne akute Schübe (schmerzfrei)

Tab.1: Einteilung der Pankreatitiden nach der "Marseiller Nomenklatur" von 1963

Die akute Form der Pankreatitis läßt sich aufgliedern in

- die akute Pankreatitis sui generis und
- die akute rezidivierende Pankreatitis.

Beiden Formen ist gemeinsam, daß sich nach Abklingen des akuten auslösenden Ereignisses die Drüse funktionell restituiert und morphologisch die Entzündungszeichen verschwinden.

So wie die akute läßt sich auch die chronische Pankreatitis zweifach diversifizieren:

1. Die rezidivierende chronische Pankreatitis:

In ihr dominieren wiederholte akute Exazerbationen, die selbst nach Eliminierung der primären Ursachen der Krankheit fortbestehen und mit der Zeit in ihrer Intensität und Häufigkeit nachlassen. Diese Pankreatitiden machen ca. 80% der chronischen Pankreasentzündung aus.

2. Die chronische Pankreatitis:

Sie verläuft ohne Schmerzschübe langsam progredient bis zum Endstadium der ausgebrannten Drüse. Gerade diese Progredienz der Entzündung, die auch in ruhigen subklinischen Phasen nicht aus der Drüse weicht, macht das Merkmal dieser Gruppe aus. Die Häufigkeit der chronischen Pankreatitiden wird mit ca. 20% angegeben. Die Läsionen bei der chronischen Pankreatitis sind durch eine unregelmäßige Sklerose mit Zerstörung und Verlust des exokrinen Parenchyms gekennzeichnet, welche entweder fokal, segmentär oder diffus sein können (42, 93). Im anglo-amerikanischen Sprachgebrauch firmiert diese Form der Pankreatitis unter der Bezeichnung "chronic relapsing pancreatitis" (CRP).

1.2.2 Ätiologie der akuten Pankreatitis

Vielfältige Mechanismen sind imstande, eine akute Pankreatitis in Gang zu setzen. Diese Ursachen sollen nur im Überblick von GOEBELL und HOTZ(41) dargestellt werden (Tab.2), um die Mannigfaltigkeit der Ursachen aufzuzeigen.

Ätiologische Faktoren der akuten Pankreatitis (modifiziert nach H.Goebell und J.Hotz, 1976)

I Erkrankungen der Gallenwege	V Infektionen
1. Cholelithiasis und Choledocholithiasis	1. Viren
2. Biliopankreatischer Reflux bei	2. Bakterien
a) Stein in der Ampulle	3. Parasiten
b) Spasmus oder Ödem des Sphinkter oddi	4. Pilze
II Obstruktion des Pankreasganges und Sekretion gegen Widerstand	VI Vasculäre Prozesse
1. Steine	VII Endokrine Faktoren
2. Entzündliche Stenosen	1. Glucocorticosteroide
3. Geschwülste	2. Hyperparathyreoidismus
4. Sphinktersklerose, Papillitis	3. Diabetes mellitus
5. Peripapilläre Duodenaldivertikel	4. Schwangerschaft
6. Spasmus oder Ödem des Sphinkters	VIII Stoffwechseleränderungen
7. Epitheliale Metaplasie der Gänge	1. Hyperlipidämie
8. Chirurgische Ligatur	2. Ernährungsfaktoren
9. Ascariden	3. Hypothermie
III Duodenaler Reflux durch	IX Hereditäre Pankreatitis
1. Obstruktion des Duodenum	X Immunologische Faktoren
2. Hypotonie des Sphinkter	1. Allergien
3. Duodenitis	2. Systemerkrankungen
IV Toxische Faktoren	XI Traumen
1. Alkohol	1. Unfälle
2. Gewerbliche Gifte	2. Postoperativ
3. Arzneimittel	3. Elektrischer Schock
4. Toxine	XII Neurogene Faktoren

Tab.2

Erklären kann man sich diese ätiologischen Faktoren der akuten Pankreatitis hinsichtlich einer einheitlichen Pathogenese heute noch nicht. Lediglich die Pankreatitiden, die aufgrund eines mechanischen Verschlusses entstehen, las-

sen sich pathogenetisch erklären. Diese machen ca. 38% bei 197 untersuchten Patienten mit akuter Pankreatitis (42) aus, 47% bei 2850 Patienten (41) und bei EDLUND (26) sogar 56% bei autopsierten Fällen. Die alkoholischen akuten Pankreatitiden, in der ersteren Untersuchung mit 23% angegeben, werden von GOEBELL (42) folgendermaßen beurteilt: "Das Auftreten alkoholisch-bedingter akuter Pankreatitiden in den Statistiken über akute Pankreasentzündung vermag ätiologisch irrezuführen. Wir gehen heute davon aus, daß die Mehrzahl der alkoholisch-bedingten Pankreasentzündungen zur Gruppe der chronischen Pankreatitiden gehört, bei denen das akute Ereignis uns wie die Spitze eines Eisbergs ein in Wirklichkeit progredient verlaufendes Leiden der Bauchspeicheldrüse anzeigt". 39% der von GOEBELL (42) angegebenen Fälle hatten eine "idiopathische akute Pankreatitis".

1.2.3 Pathogenese der akuten Pankreatitis

Der akuten Pankreatitis liegt eine Autodigestion (= intravitale Verdauung durch organeigene oder zelleigene Enzyme) des Organs zugrunde. Verursacht wird diese durch die Aktivierung und Freisetzung von proteolytischen und lipolytischen Enzymen im Drüsenkörper, die schon normalerweise im exkretorischen Teil des Organs gebildet und in das Duodenum ausgeschieden werden (s.o.) (39). Die Azinuszellen werden folglich durch ihren eigenen Enzymbestand verdaut. Hierdurch entstehen tryptische Nekrosen des Parenchyms und Interstitiums sowie Blutungen.

Normalerweise wird die Autodigestion des Pankreas durch folgende Schutzmechanismen der Drüse und des Blutes verhindert:

1. Die Enzyme liegen in den Azinusepithelien in einer inaktiven, für die Zelle unschädlichen Form vor.
2. Im Pankreas verhindert ein dort gebildeter Inhibitor, der erst im Duodenum inaktiviert wird, eine Enzymwirkung.
3. Ebenso existieren im Blut Inhibitoren an die α_1 -Globulin-Fraktion gebunden.
4. Das Drüsensekret wird kontinuierlich ins Duodenum abgeleitet.
5. Die Gangepithelien sind durch Mucopolysaccharide, die von den Epithelzellen des Gangsystems gebildet werden (59), gegen eine Andauung geschützt.
6. Letztlich der wichtigste Schutzmechanismus gegen die Andauung ist die Unverdaubarkeit des unversehrten Drüsenparenchyms: Pankreasenzyme können intaktes Gewebe jeglicher Art nicht verdauen (39).

Aus der Kenntnis dieser Schutzmechanismen erhellt, daß es keine einheitlichen pathogenetischen Vorstellungen zum Mechanismus der Entstehung der akuten Pankreatitis gibt. Vielmehr liegt ein poly-ätiologisches Geschehen vor, bei dem im allgemeinen vier pathogenetische Faktoren zusammenwirken:

1. Der Gangverschluß oder die Abflußbehinderung des Pankreassaftes ;
2. ein Sekretionsreiz, der eigentlich immer vorhanden ist, aber je nach Nahrungsaufnahme variiert;
3. die Aktivierung der Speichelfermente und
4. der Verlust des Verdauungsschutzes des Drüsenparenchyms (39).

Ausgehend davon, daß wir uns heute eigentlich nur diejenigen Pankreatitiden, denen ein mechanischer Verschuß eines Ausführungsanges zugrundeliegt, pathogenetisch erklären können, führt GOEBELL (42) aus: "Gemeinsam ist allen Formen der akuten Pankreatitis der Übertritt von Pankreas-saft in das Interstitium der Drüse" (Parachylie), mit Ausbildung eines Speichelödems, "und die Selbstverdauung durch aktivierte proteolytische Enzyme und die Wirkung der Lipase. Was zur Aktivierung letztlich führt, ist nicht bekannt".

Von WANKE (111) wird einer lokalen metabolischen Azidose eine entscheidende Rolle zugewiesen, welche zur Freisetzung lysosomaler Enzyme führen soll. Diese zerstören dann die Membranpermeabilität für die azinuseigenen Proenzyme wie Trypsinogen, Chymotrypsinogen etc., welche ihrerseits wieder im Interstitium durch Calciumionen und Azidose aktiviert werden. SCHMIDT et al. (96) schreiben der Aktivierung von Prophosphorlipase A zur Phosphorlipase-A eine besondere Rolle zu. Phosphorlipase-A wirkt stark zytotoxisch; sie setzt aus dem in allen Zellmembranen enthaltenen Lecithin das hochtoxische Lysolecithin frei. Damit ist der hochdramatische Prozeß der Autodigestion des Pankreas in Gang gesetzt. (Tab. 3).

1.2.4 Ätiologie der chronischen Pankreatitis

Als auslösende Faktoren einer chronischen Pankreatitis kommen im wesentlichen die gleichen Ursachen in Betracht wie bei der akuten Pankreatitis, nur die Relationen verschieben sich: Für die chronische Pankreatitis ist im wesentlichen der chronische Alkoholismus verantwortlich (2, 3, 26, 41, 42, 53, 66, 112). Demgegenüber spielen Gallenwegserkrankungen (Choledocholithiasis, Papillenstenose) bei der chronischen Pankreatitis ätiologisch eine untergeordnete Rolle (Tab. 4).

Ätiologie der chronischen Pankreatitis												
Untersucher Jahr d. Veröffentl.	Ammann 1970	Ammann 1974	Ammann 1977	Creutzfeldt 1970	Goebell 1980	Hollaender 1977	Mangold 1964-76	Philipp 1977	Sailer 1978	Schmidt 1970	Strohmeyer 1974	Warren 1969
Anzahl der Fälle	52	136	210	60	104	o.A.	225	369	82	o.A.	43	530
Chronischer Alkoholabusus	52 %	68 %	66 %	38 %	53 %	45 %	60 %	62 %	35	40 %	65 %	41 %
Cholelithiasis		1	<1	18	13	30	20	24	21	20	14	28
Idiopatische od. seltene Ursache		31	34		35						2	
Ursache unklar	30			30			20		35		19	37
Akute Pankreatitis				12						10		
Trauma	4								9			3
Congenitale Faktoren	6											0,6
Cholelithiasis und chron. Alkoholabusus												10
Obstruktive Pankreatitis	4			2								
Postoperativ												0,4

Tab.4: Ätiologie der chronischen Pankreatitis

1.2.5 Pathogenese und pathologische Anatomie der chronischen Pankreatitis-----

Wie bei der akuten Pankreatitis verläuft die Pathogenese der chronischen Pankreatitis trotz der vielfältigen, ätiologisch in Betracht zu ziehenden Faktoren relativ uniform. Wird bei der akuten Pankreatitis die Bauchspeicheldrüse sehr dramatisch durch einen Prozeß der Autodigestion in Form ausgedehnter jauchiger Nekrosen, blutiger Durchsetzungen, Erweichungen, Höhlenbildungen und Fettgewebsnekrosen zerstört, so verlaufen die Prozesse bei der chronischen Pankreatitis nicht anders, jedoch auf wesentlich kleinerem Raum und vielörtlich (8, 9).

BECKER (8) unterscheidet zwei Formen der chronischen Pankreatitis:

- Die chronisch-interstitielle Pankreatitis und
- die chronisch-tryptische Pankreatitis.

Die chronisch-interstitielle Pankreatitis ist nach seiner Ansicht "die häufigste anatomisch erkennbare Entzündungsform in der Bauchspeicheldrüse". Sie entsteht als Begleitentzündung bei Hepatitis, Mumps, Magengeschwür, Urämie und Enteritis und führt zu einer sehr starken Vermehrung des Bindegewebes ohne nennenswerte Umgestaltung der Drüse.

BECKER (8) fand diese Entzündungsform in etwa 40% des untersuchten Obduktionsgutes und führt weiter aus: "Die chronisch-interstitielle Pankreatitis führt sicher nur in extremen Fällen - und sehr selten einmal - zu einer nennenswerten Leistungsverminderung der Drüse, wahrscheinlich nicht einmal zu einer 'richtigen' Krankheit".

Die chronisch-tryptische Pankreatitis, der hier unser eigentliches Interesse gilt, ist gekennzeichnet durch zwei anatomische Eigenarten: den progressiven Parenchymschwund

und die tryptische Nekrose (8, 10, 87).

Die Form des Parenchymunterganges ist charakteristisch:

"In der ersten Phase ist ein nur leichter Einbruch des Parenchyms zu erkennen. Sehr bald wird das Parenchym verdaut, während das Bindegewebsgerüst noch länger bestehen bleibt. In der Umgebung wird ein Demarkationswall gefunden, der von dem übrigen Feld durch Fibrin abgedeckt ist. Dieser Demarkationswall ist basophil anfärbbar, während das Fibrin eosinophil tingiert werden kann. Die relativ feste Abgrenzung führt über eine Reparation, eine Resorption mit Entzündungszellen und Schaumzellen zu einer Narbe" (8). Diese Untergangsform, "die wir als tryptische Nekrose analog der peptischen Exulzeration im Magen bezeichnen, bis wir den autodigestiven Vorgang näher kennen" kommt "nur im Einflußgebiet des Bauchspeichels vor" (8). Bestehen bei akuter Exazerbation ein diffuses Ödem (das sogenannte Speichelödem) und fokale Nekrosen mit umschriebener entzündlicher Reaktion, so findet sich zwischen den akuten Phasen eine fortschreitende interstitielle Fibrose mit herdförmigen, meist spärlichen, lympho-plasmazellulären Infiltrationen. Kalkablagerungen sind häufig. Zwischen den akuten Phasen wird das Pankreas zunehmend kleiner, fester, knotig. Durch den Zug des Narbengewebes kann es zum fortschreitenden Verschluß kleiner Ausführungsgänge kommen. In dem von der Drainage abgeschlossenen Bezirk bildet sich dann ein umschriebenes Speichelödem mit folgender Fibrosierung. Eine erneute autodigestive Nekrose entsteht. Das chronische Geschehen, die Entstehung neuer Herde, wird also durch jede neue tryptische Nekrose gefördert.

Die fortschreitende Pankreasfibrose geht mit einer Atrophie des exkretorischen Parenchyms und der LANGERHANS'schen Inseln einher. Schließlich stellt die Drüse nur noch einen Narbenstrang dar, sie ist "ausgebrannt". Daraus folgen das klinisch feststellbare Malassimilations-Syndrom

und ein Diabetes mellitus, der im allgemeinen erst drei bis fünf Jahre nach Beginn des Leidens nachzuweisen ist (pathologischer Glukosetoleranztest) und progredient verläuft (2, 3, 4, 57, 58, 66, 100). Nachdem die Drüse "ausgebrannt" ist, hören auch die meist schweren Schmerzattacken auf, die bei den meisten Patienten mit jedem Schub aufgetreten waren.

Die Abbildung 1 zeigt im Querschnitt den Befund einer makroskopisch normal aussehenden Drüse und von links nach rechts folgend das akute Speichelödem einer akuten Pankreatitis mit nachfolgender Fibrosierung und Atrophie des Pankreas bei der chronischen Pankreatitis.



Abb.1: Querschnitt durch das Pankreas; makroskopische Veränderungen bei akuter und chronischer Pankreatitis

1.2.6 Diagnose und Operationsindikation der chronischen Pankreatitis

Die chronische Pankreatitis wird in der modernen Pankreasdiagnostik durch die in Tabelle 5 aufgezeichneten Verfahren gesichert (3, 13, 61, 90, 105).

I FUNKTIONSTEST

1. Serum- (Urin) Enzymdiagnostik (α - Amylase, Lipase)
2. Exokrine Funktionsdiagnostik mit
 - a) Trypsin- und Chymotrypsinbestimmung im Stuhl
 - b) Pankreoeymin - Sekretin - Test (Evokationstest)
 - c) Stuhlfettbestimmung
 - d) Stuhlgewicht
3. Endokrine Funktionsdiagnostik
 - a) Oraler und intravenöser Glukosetoleranztest
 - b) Tolbutamidtest

II RÖNTGENOLOGISCHE VERFAHREN

1. Abdomenleeraufnahme in 3 Ebenen (Verkalkungen in 60 %)
2. Tomographie der Pankreasloge
3. Perkutane transhepatische und transjuguläre Cholangiographie
4. Hypotone Duodenographie
5. Angiographie
 - a) Coeliacographie
 - b) Mesentericographie
 - c) Indirekte Splenoportographie
6. Szintigraphie
7. Computer - Tomographie

III ENDOSKOPISCHE METHODEN

1. Endoskopische retrograde Cholangiopankreatikographie (ERCP)
2. Laparoskopische Pankreoskopie

IV WEITERE VERFAHREN

Ultraschallidiagnostik

INTRAOPERATIVE PANKREASDIAGNOSTIK

1. Inspektion, Palpation
2. Cholangiographie
3. Choledochoskopie
4. Pankreatographie
 - a) transpapillär - ascendierend
 - b) direkte Punktion des Ductus pankreaticus
 - c) von kaudal her - descendierend nach Resektion
5. Probebiopsie
 - a) Feinnadelbiopsie
 - b) Keilexzision

Forts.Tab.5: Pankreasdiagnostik; intraoperative Diagnostik

Für den Chirurgen sind von diesem Verfahren jedoch lediglich die Abdomenleeraufnahme mit Zielaufnahme der Pankreasloge, die zweidimensionale Sonographie und vor allem die ERCP relevant (31, 100), weil mit Hilfe dieser Verfahren sich bereits präoperativ die mechanischen Ursachen für die chronische Pankreatitis klären lassen: GALL und STADELMANN (31) zur ERCP in der Diagnostik der chronischen Pankreatitis: "Dies ist neben der Bestimmung der exokrinen Funktion der wichtigste Parameter, um Indikation und taktisches Vorgehen für diese technisch schwierigen Eingriffe bereits präoperativ einwandfrei darzulegen" (vergl.auch SCHWEMMLE (100)).SCHWEMMLE (99) brachte einen sprunghaften Anstieg der Operationen wegen chronischer Pankreatitis mit der Einführung der ERCP in Zusammenhang.

Für die operative Behandlung der chronischen Pankrea - titis werden immer wieder die Frage der Operationsindi - kation und der Wahl des geeignetsten Operationsverfah - rens gestellt. Diese können meist nur nach umfangreicher prä- und intraoperativer Diagnostik entschieden werden.

Eine Operation ist dann indiziert, wenn im Verlauf der Er - krankung Komplikationen auftreten, besonders in Form ei - ner Cholestase, einer Duodenalstenose, einer segmentären portalen Hypertension, eines therapierefraktären pankreatogenen Pleuraergusses und/oder Aszites und von Pseudozysten, die häufig Ausgangspunkt weiterer Komplikationen sind (62, 74). In den Fällen, in denen sich die Erkrankung ausschließ - lich durch ein qualvolles rezidivierendes Schmerzsyndrom oder rezidivierende Schübe manifestiert - besonders für die alkohol-bedingte Pankreatitis zutreffend -, wird die Indikation meist durch das Drängen der Patienten auf Ope - ration gestellt.- Zusammengefaßt zeigt Tabelle 6. die Ope - rationsindikation der chronischen Pankreatitis:

OPERATIONSINDIKATION BEI CHRONISCHER PANKREATITIS

- Rezidivierende therapiefraktäre SCHMERZATTACKEN oder DAUERSCHEMERZ
AKUTE rezidivierende PANKREATITIS (nach dem 3. Schub)
Rezidivierende BILIÄRE chronische PANKREATITIS
- Massive GEWICHTSABNAHME bis zu pankreatogener KACHEXIE
(Maldigestion, postprandialer Schmerz)
Morpho - pathologische VERÄNDERUNGEN im Ductus Wirsungianus
(Strikturen, Dilatation, Verschlüsse, Steine)
Morpho - pathologische VERÄNDERUNGEN im Parenchym
Diffuse Verkalkungen
Pseudocysten
Oberbauchtumor
Nekrosequester
Fisteln
- KOMPLIKATION im Sinne des Kompressionssyndroms
 - Duodenalstenose Erbrechen
 - Choledochusstenose Biliäre Zirrhose
 - Kolonstenose und fisteln
 - Portale und segmentale Hypertension
 - Pankreatogener Ascites, Pleuraerguß
- MALIGNITÄTSVERDACHT

Tab.6: Operationsindikation bei chronischer Pankreatitis

1.2.7 Operationsverfahren bei der chronischen Pankreatitis -----

Von den zahlreichen bei SARLES und SAHEL (93) und CREMER und BECK (18) angegebenen Operationsmethoden sind heute fast nur noch resezierende und drainierende Verfahren von Bedeutung (62). MANGOLD (74) meint, daß die Vielzahl der angegebenen Methoden "einerseits die Unklarheiten über die letztlich auslösenden pathogenetischen Faktoren und andererseits die Bemühungen um eine möglichst organerhaltende operative Therapie" reflektiert. Die Organerhaltung im Sinne einer Erhaltung der inkretorischen Funktion - die exkretorische Funktion geht, wie aufgezeigt, bei genügend langer Dauer des Entzündungsprozesses mit der Parenchymdestruktion per se zugrunde - ist auch gerade das Merkmal der in neuester Zeit klinisch angewandten Operationsverfahren:

- a) der Ligatur des Pankreasganges und
- b) der Okklusion des Ductus pancreaticus einschließlich aller kleineren Gänge des pankreassaftführenden Gangsystems bis heran an die sekretbildenden Acini mit Hilfe einer alkoholischen Aminosäurelösung.

Im folgenden werden die einzelnen operativen Verfahren zur Behebung der chronischen Pankreatitis dargestellt.

1.2.7.1 Drainageoperationen

Bei den Drainageoperationen nach PUESTOW-MERCADIER und DU-VAL (Abb.2) wird der gestaute Hauptgang in eine ausgeschaltene Dünndarmschlinge abgeleitet.

Die drainierenden Operationsverfahren bieten gegenüber resezierenden Verfahren die Vorteile einer geringen Operationsletalität und der Erhaltung funktionstüchtigen Pankreasgewebes. Nachteilig wirkt sich aus, daß nach die-

sen Operationen häufige Pankreatitisrezidive und eine Schrumpfungstendenz der Anastomose verbunden mit dem Risiko der Karzinomverknüpfung schlechtere Spätergebnisse als nach Resektionen zu erwarten sind (62, 74, 83).

1.2.7.2 Resezierende Verfahren

Den resezierenden Verfahren wird heute gegenüber den Drainageoperationen der Vorzug gegeben, weil sich mit diesem Verfahren der eigentliche Krankheitsherd beseitigen läßt. Außerdem können Druckerhöhungen im Pfortaderkreislauf sicher behoben, die Rezidivfrequenz gesenkt und symptomlose Karzinome mitentfernt werden (31, 74, 83).

Die Linksresektion (Abb.3) wird bei segmentär im Schwanz und Corpus lokalisierten Entzündungsherden und bei diffuser Pankreassklerose ohne Gangdilatation angewendet. Sie ist von den resezierenden Eingriffen das technisch einfachste Verfahren mit einer Letalität von 2 bis 4,7% (31). Schmerzfreiheit kann in 82 bis 87% erzielt werden (31). Bei zusätzlichen Gangstrikturen im Kopfteil wird diese Teilresektion mit einer distalen Drainage in eine ausgeschaltene Dünndarmschlinge kombiniert. Zeigen sich diffuse Fibrosen mit ausgedehnten Gangveränderungen, wird eine subtotale linksseitige Pankreatektomie nach CHILD empfohlen, mit der von PEIPER (83) gute Erfahrungen gemacht worden sind. Im allgemeinen zeigt diese Operation jedoch ungünstige Langzeitergebnisse, insbesondere in Folge der Diabetesentstehung.

Die partielle Duodenopankreatektomie (Abb.4) ist zwingend indiziert bei schwerer Destruktion im Kopfbereich mit Pseudozysten, Steinbildungen, Duodenalobstruktion und Cholecholelithiasen sowie Pfortaderkompression (31, 74, 83, 101). Bei dieser Operation wird noch über die Hälfte endo-

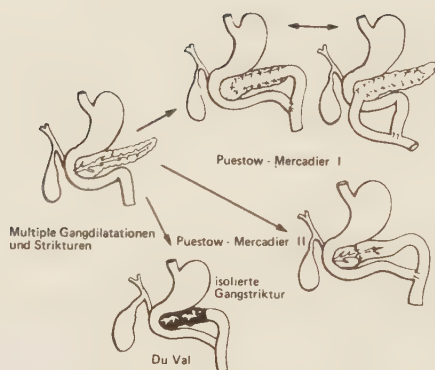


Abb. 2 : Drainageoperationen bei chronischer Pankreatitis

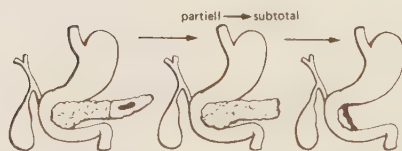


Abb. 3 : Linkresektionen bei chronischer Pankreatitis

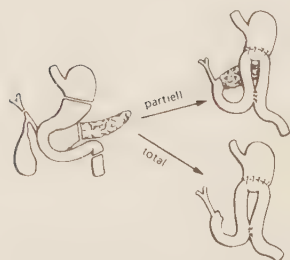


Abb. 4 : Duodenopankreatektomie bei chronischer Pankreatitis

krinen Gewebes erhalten. Offensichtliche Nachteile sind die gleichzeitige Teilresektion des Magens, was durch die Kombination mit der Pankreasresektion eine Malassimilation bewirkt (91), risikoreiche Anastomosen an Pankreasstumpf und Gallengang und eine Rezidivgefahr im Restpankreas (83).

Die totale Duodenopankreatektomie (Abb.4) sollte nur bei schwerster Organdestruktion z.B. bei Abszessen im Kopf- und Schwanzbereich, insbesondere bei schon insulinpflichtigem Diabetes, generalisierter Parenchymerkrankung und schweren diffusen Gangveränderungen angewendet werden (31, 74, 83). Die Nachteile sind eine hohe Frühletalität von mehr als 20% und eine hohe Spätletalität von ca. 20% und zusätzlich ein außerordentlich insulinempfindlicher Diabetes (83, 89).

1.2.7.3 Pankreasgangligatur

Für die Darstellung der Ligaturoperationen (Abb.5) bei chronischer Pankreatitis soll etwas weiter ausgeholt werden, weil die Ligatur des Pankreasganges eine große Affinität zum Prinzip der in unserem Experiment benutzten Methode besitzt.

Vor ca. 50 Jahren wurde von BANTING u.BEST (5) die grundlegende experimentelle Arbeit über die Ausschaltung der exkretorischen Funktion des Pankreas durchgeführt: Sie erreichten durch die Ligatur der Ausführungsgänge des Pankreas eine Atrophie der Drüse und isolierten den Inselzellapparat. MARTIN u.CANESCO (77) kamen bei ihren Studien an Patienten mit Pankreolithiasis zu der Überlegung, daß man mit einem vollständigen Verschuß der Ausführungsgänge des Pankreas die chronische Pankreatitis behandeln könne und setzten dies in die Klinik um: Die WHIPPLE'sche Operation wurde mit der Ligatur des verbliebenen Pankreasabschnittes kombiniert.

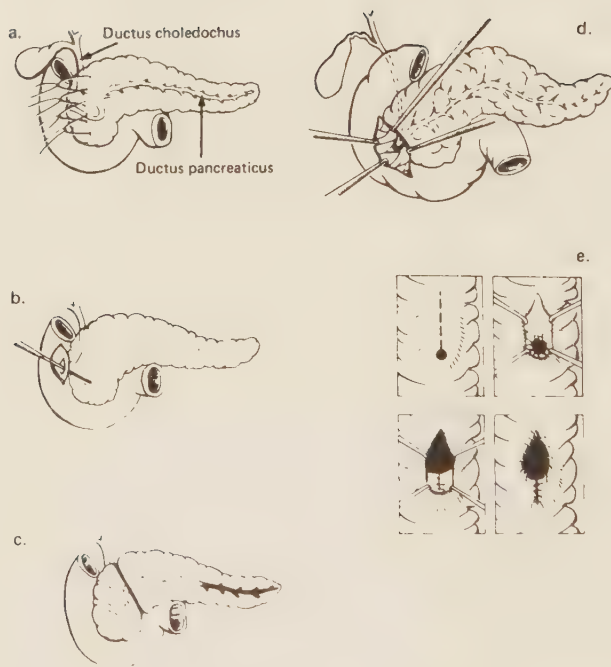


Abb. 5 : Pankreasgangligatur : a. Methode nach RIENHOFF. b. Methode nach CANNON. c. Ligatur nach MADDING. d. Transduodenale Ligatur des Ausführungsganges in Verbindung mit einer Papillenplastik nach HOFFMANN.

Aus experimentellen und klinischen Arbeiten läßt sich der Schluß ziehen, daß jede Stenosierung des Ausführungsganges des Pankreas mit Sicherheit zur Pankreatitis führt, während die totale Ligatur des Gangsystems eine Atrophie der Drüse und den Ersatz des spezifischen Gewebes durch Bindegewebe hervorruft (17, 51, 72, 73).

Im Experiment tritt nach Ligatur der Ausführungsgänge des Pankreas - ca. nach zehn bis dreißig Minuten - eine ödematöse Veränderung ein (23), die nach drei Stunden bereits makroskopisch deutlich sichtbar wird. Hinweise auf Entzündungsvorgänge finden sich histologisch zu diesem Zeitpunkt noch nicht, jedoch ist besonders im Bereich des Interstitiums ein starkes Ödem festzustellen. Die Amylase im Ductus thoracicus ist deutlich erhöht. 24 Stunden später sieht das Pankreas praktisch wieder normal aus (40). Zwar sind die Ausführungsgänge dilatiert, Rupturen im Azinusbereich sind jedoch nicht zu sehen. Die klinischen Beobachtungen zeigen, daß mit der Ödemphase, die beim Menschen offenbar länger anhält als beim Tier, eine Erhöhung der Amylase- und Lipasewerte im Serum und eine Störung der Blutzuckerregulation innerhalb der ersten drei Tage nach der Operation einhergeht.

Über die langfristigen Auswirkungen der Ligatur auf die endokrine Leistung des Pankreas bestehen unterschiedliche Untersuchungsergebnisse:

1. EDSTRÖM (27) stellte 1968 fest, daß erstens die Gesamtmenge des Inselgewebes von 42 Ratten nach Ligatur des Pankreasganges in der atrophiierten Bauchspeicheldrüse abgenommen hatte und zweitens bei den Tieren mit der längsten Versuchsdauer ca. ab dem fünften Monat hyperglykämische Blutglukosewerte auftraten.

2. IDEZUKI (55) fand 1969 bei zehn von fünfzehn untersuchten Hunden zwischen dem 55. und 222.Tag nach Ligation eine B-Zell-Insuffizienz, verifiziert durch erhöhte Nüchtern-Blutglukose, pathologische i.v.Glukose-Toleranz-Tests und erniedrigte zirkulierende Plasma-Insulin-Level.

3. AMBROMOVAGE (1) untersuchte 1971 30 Hunde und stellte fest, daß nach vollständiger Ligatur des Pankreasganges schon in den ersten sechs Wochen postoperativ erstens eine graduelle Reduktion des Nüchternserum-Insulinwertes stattgefunden hatte, zweitens eine unternormale Serum-Insulinantwort auf eine orale Glukosebelastung und drittens eine definitive Erhöhung der Serum-Glukose-Werte auf die orale Glukosebelastung.

4. HEPTNER (48) fand 1974 heraus, daß nach Ligatur des Pankreasganges erstens bei 30 Kaninchen die Insulinreserve im Pankreas auf 1/5 des normalen Wertes reduziert war, zweitens bei 20 Hunden sowie bei den Kaninchen zwölf Monate nach der Ligatur die Nüchternblut-Glukosewerte normal blieben.

5. VERSCHOOR (108) wiederum fand 1975 an 16 Hunden im Zeitraum von sechs bis 36 Monaten nach Gangligatur keinen Hinweis auf die Entwicklung eines Diabetes.

6. BREKKE (15) fand 1980 an Ratten bis 16 Monate nach Versuchsbeginn sowohl hinsichtlich der Nüchternblut-zucker als auch der Glukose-Clearance und Insulinausschüttung auf die i.v.Glukosegabe hin keine Funktionsbeeinträchtigung der insulinproduzierenden B-Zellen.

7. REIS et al. (88) berichten 1980, daß nach Ligatur des Pankreasganges wegen chronischer Pankreatitis bei 15 Personen die Glukosebelastung in allen Fällen pathologisch ausfiel bei gleichzeitiger Erniedrigung der Insulinsekretion. Allerdings ergaben sich beim Vergleich prä- und postoperativer Ergebnisse - die Patienten hatten präoperativ schon pathologische Glukosebelastungen und eine Erniedrigung der Insulinsekretion - keine Unterschiede der Insulinsekretion bei Glukosestimulation. Außerdem fand sich im Verlauf bis zu 4 1/2 Jahren kein signifikanter Abfall der Insulinsekretion und des Blutglukoseverhaltens unter Glukosestimulation bei Patienten mit Teilresektion des Pankreas und Ligatur des Ganges im Schwanzbereich.

Die erste Ligatur-Operation wurde 1976 durch RIENHOFF durchgeführt mit dem Ergebnis, daß der Patient nach 14 Jahren noch beschwerdefrei und ohne Diabetes war. CANNON u. MADDING (17, 72, 73) operierten in der Folgezeit 16 Patienten; HOFFMANN (51, 52) führte 26 Operationen durch und REIS et al. (88) 15 Operationen.

Ein wesentlicher Nachteil der Gangligatur ist eine Hypersekretion des Magens und eine Steigerung des Gastrinspiegels mit drohender Ulcusbildung. Nur eine Antrumresektion beseitigt diese negativen Begleiterscheinungen auf Dauer. HOFFMANN hat daher sein Operationskonzept obligat auf die Kombination dieser beiden Maßnahmen abgestimmt (51).

Bleibende Nachteile dieses Verfahrens sind jedoch:

- Das Übersehen eines D. Santorini und einer kleinen Papilla Vateri führt zum Mißerfolg der Operation und u.U. zur Provokation einer akuten Pankreatitis.

- Durch Aufstau des Bauchspeichels vor der Ligatur können Sekundärkomplikationen der chronischen Pankreatitis wie zum Beispiel Pseudozysten induziert oder verstärkt werden.
- Eine Insuffizienz der Ligatur kann auftreten.
- Bei bakterieller Besiedlung des Gangsystems besteht die Gefahr einer abszedierenden Pankreatitis.

1.2.7.4 Pankreasgangokklusion

Als letztes hier beschriebenes operatives Verfahren zur Behandlung der chronischen Pankreatitis soll im weiteren auf die Pankreasgangokklusion (mit Prolamin) näher eingegangen werden. Dazu vorher noch eine Bemerkung zur verbalen Begriffsbestimmung:

Wir sind der Meinung, daß es nötig ist, dem Verschluß des Pankreasganges je nach der Methode einen eindeutigen Begriff zuzuordnen, weil dies die interindividuelle sprachliche Verständigung fördert. So haben wir oben beim Verschluß des Pankreasganges durch eine Ligatur, die nur den Sinn hat, einen vollständigen organperipheren Verschluß herbeizuführen, immer von Pankreasgangligatur geredet und nicht - wie in der Literatur üblich - auch von Okklusion. Den Begriff Okklusion hatten wir als "Arbeitsbegriff" dem Verfahren vorbehalten, bei dem der D.pancreaticus mit einer Lösung bis an die Azinusepithelien heran unter weitestmöglicher Verhinderung der Entstehung eines Totraumes im Gangsystem ausgefüllt wird. Dabei waren wir uns darüber im klaren, daß "Okklusion", das ja in der Übersetzung nur "Verschluß" heißt, natürlicherweise eigentlich ein Oberbegriff für beide Verfahren ist.

Bei der letzten Niederschrift der experimentellen Ergebnisse dieser Arbeit wurde der Begriff "Okklusion" bezüglich des Verfahrens zum Verschuß des D.pancreaticus einer nochmaligen Revision unterzogen: implēre ist das lateinische Äquivalent für anfüllen, vollgießen, ausgießen (78). Daher wäre u.E. Pankreasgangimpletion der korrekte Ausdruck für das weiter unten beschriebene Verfahren der Pankreasgangokklusion. Auch scheint schon das Präfix im- stärker die Tätigkeit des Hineintuns zu suggerieren, was zusätzlich dazu beiträgt, den Begriff Impletion für unseren Bedarf geeigneter erscheinen zu lassen als den Ausdruck Okklusion.

Nichtsdestoweniger wird in der vorliegenden Arbeit weiterhin der Terminus Pankreasgangokklusion verwendet, weil - trotz einiger Unstimmigkeiten im Gebrauch dieses Wortes durch einige Autoren - dieser Begriff sich international durchzusetzen beginnt. Damit mag in diesem Rahmen der Darstellung der Verfahren des Pankreasgangverschlusses mit dieser Festschreibung des Begriffes der Klarheit genüge getan sein.

Im folgenden nun die Entstehungsgeschichte der experimentell durchgeführten Pankreasgangokklusion als Voraussetzung für ihren klinischen Gebrauch unter besonderer Berücksichtigung der Verfahren der Pankreasgangokklusion mit Prolamin (Ethibloc[®]) sowie dessen geschichtliche Entwicklung.

1.2.7.4.1 Exkurs: Die geschichtliche Entwicklung der Pankreasgangokklusion sowie die speziellere Geschichte und Funktionsweise des Prolamin (Ethibloc®)

1.2.7.4.1.1 Die geschichtliche Entwicklung der Pankreasgangokklusion

Ein kurzer geschichtlicher Rückblick verdeutlicht, daß PAWLOFF (82), vermutlich als erster, 1878 durch einfache Ligation des Pankreasganges beim Kaninchen eine Gangokklusion durchgeführt hat.

Schon BERNARD (1855) und SCHIFF (1891) entwarfen eine Methode, den Pankreasgang mit einer Lösung zu okkludieren. HEDON (1891) bediente sich dieser Methode, um geschmolzenes Paraffin, THIROLOIX (1892), um ein Gemenge von Kohlenpulver und Olivenöl oder von Asphalt mit Terpentin, GLEY (1891), um gefärbte Fette oder Gelatine in den Ductus pancreaticus zu injizieren, mit dem Ziel, eine Schrumpfung und Sklerosierung der Drüse zu erreichen, die dann in einer zweiten Operation unter wesentlich geringerer Gefährdung des Duodenums herauspräpariert werden konnte (MINKOWSKI 1893 /79)).

MINKOWSKI folgte 1890 in einem Tierexperiment mit einer Wachsinjektion in den Pankreasgang (79).

BANTING u.BEST (5) stellten 1922 - wie bereits PAWLOFF 1878 -, MINKOWSKI 1890 und GOULD u.CARLSON 1911 (43) vorher bei einem Versuch der Isolierung von Insulin fest, daß es nach Gangligatur zu einer vollständigen Atrophie des exkretorischen Parenchyms kommt.

Durch RIENHOFF (1947) erfolgte die erste klinische Anwendung der Pankreasgangligatur bei der chronischen Pankreatitis, während erst 1977 HOFFMANN (50) in Deutschland durch Gangligaturen in einigen Fällen Schmerzfreiheit erzeugte.

1.2.7.4.1.2 Funktionsweise und Geschichte des Prolamin (Ethibloc®)

Die speziellere Geschichte der Wirksubstanz Prolamin (Ethibloc®) beginnt mit der Idee der WHO, eine Substanz zur Okklusion der Tuba uterina zu entwickeln: In der Hand von angelernten Laien sollte diese Substanz in der 3. Welt die Sterilisationen zur Eindämmung der Bevölkerungsexplosion effizienter gestalten.

Es wurden verschiedene Homologe von Cyano-Acrylat durch unterschiedliche Zusätze für diesen Zweck entwickelt, erwiesen sich aber im Tierexperiment als nicht tauglich. Auch hatte man gegen die jahrelangen Verbleib der Acrylate im Gewebe starke Bedenken (21).

Anstöße des Kliniklers HUPE - er befaßte sich mit dem bereits bekannten Verfahren der Embolisation der Arteria renalis - führten zur Verwendung von Knochenwachs als Embolisat. Auch dies brachte nicht den gewünschten Erfolg im Experiment.

Erst als BÜCHELER u. HUPE (16) 1976 eine Zubereitung (der Fa. Ethicon), die als Hauptbestandteil das pflanzliche Eiweiß Zein aus der Prolamingruppe enthält, im Tierexperiment und klinischen Einsatz erprobten, war diese Substanz "entdeckt".

GEBHARDT benutzte das Prolamin 1977 (35) zur Okklusion des Ductus pancreaticus, um die exkretorische Funktion des Pankreas auszuschalten und damit ein "Ausbrennen" der exkretorischen Drüse zu erreichen, ähnlich wie LITTLE (68, 69) dies schon vorher mit Bucrylat durchgeführt hatte; Bucrylat hatte den Nachteil, daß es mit dem Gewebe so schnell verklebte, daß es häufig unmöglich war, die Injektionskanüle wieder aus dem D. pancreaticus ohne Schaden des Gewebes herauszubekommen (68, 69).

GEBHARDT und STOLTE brachten schließlich in einem umfangreichen experimentellen Programm das Prolamin zu überraschenden Erfolgen (35, 36, 37).

1980 wurde das Embolisat nach pharmakologischen, toxikologischen und Kanzerogenitätsstudien vom Bundesgesundheitsamt zur Pankreasgang-Okklusion und Nierenarterien-Embolisation freigegeben (21).

Neben dem Einsatz zur Therapie der chronischen Pankreatitis ist ein weiteres Indikationsgebiet für die Anwendung von Prolamin seit kurzem:

Nach partieller Duodeno-Pankreatektomie wegen eines Pankreaskopf-, Papillen- und Choledochus-Karzinoms oder wegen einer Stenosierung des Ductus pancreaticus im papillennahen Bereich wurde die Okklusion des Pankreasrestes eingeführt, um ein Sistieren der exkretorischen Funktion des Restpankreas zu erreichen und damit die Gefahr der Insuffizienz der Pankreatiko-Enterostomie zu bannen.

Weiterhin wurde im Tierexperiment durch Prolamin eine Sklerosierung des Pankreas erzeugt und die fibrosierte Drüse nachfolgend als "vaskularisiertes Transplantat" allogent transplantiert (114).

Das Prolamin wirkt auf folgende Weise:

Es ist eine Lösung, die in wässrigem Milieu sofort ausfällt und nach einer Übergangsphase von kaugummiartiger Konsistenz zunehmend härter wird.

Es "verstopft" bei Injektion in den Ductus pancreaticus auch die feinen Seitenäste völlig und reicht bis an die Azinusepithelien heran. Diese werden dadurch an der Sekretion gehindert.

Die alkoholische Aminosäure-Lösung wirkt nicht als Fremdkörper, sie wird leukozytär abgebaut.

Nach 11 bis 14 Tagen post occlusionem ist das Gangsystem weitgehend rekanalisiert, die Epitheltapete ist regeneriert (103).

1.2.7.4.2 Vorliegende Ergebnisse der Pankreasgang- okklusion (PGO)

Im folgenden soll kurz referiert werden, welche Ergebnisse im Experiment und der klinischen Anwendung dieses Verfahrens zur Zeit vorliegen:

1.2.7.4.2.1 Morphologische Veränderungen des Pankreas nach PGO

GEBHARDT u. STOLTE (1978) (35, 36, 63) injizierten 1978 zum ersten Mal Prolamin zum kompletten Verschluß in den Pankreasgang von 27 Hunden. Sie stellten folgende morphologische Veränderungen in der Drüse fest: "Mit der alkoholischen Aminosäurelösung wird das gesamte Gangsystem bis in die kleinsten Seitenäste ausgefüllt. Histologisch ist die Substanz als eosinophile amorphe Masse nachweisbar". "Durch die Füllung wird die auskleidende Zylinderepitheltapete des Gangsystems zunächst zerstört. Die Füllungsmasse liegt der Lamina propria eng an. Schon nach einem Tag beginnt vom Rand her eine leukozytäre Abräumreaktion der injizierten Substanz. Am 3.-4.Tag ist die Füllungsmasse schon weitgehend leukozytär durchsetzt. Parallel zur Lyse der Füllungsmasse geht die Regeneration des Gangepithels. Am 6.Tag ist das Gangsystem teilweise und am 11. Tag völlig rekanalisiert und reepithelialisiert". ... "Die Pankreasausführungsgänge waren - mit einer Ausnahme - nie dilatiert" (36). Im Interstitium war inter- und intra-lobulär in den ersten 11 Versuchstagen ein Speichelödem nachweisbar, das vom 2.-5. Tag am stärksten ausgeprägt war und vom 6.-14.Tag kontinuierlich bindegewebig organisiert wurde. Das Resultat dieser Organisation war eine interstitielle Fibrose, die zunächst locker war, dann nach 26 Tagen in eine feste, kollagenreiche Sklerose überging. Die Veränderungen des Parenchyms beinhalteten eine Atrophie des exkretorischen Parenchyms, die sich gleichzeitig

mit der Vernarbung des Interstitiums entwickelte. In der frühen Versuchsphase sah man zunächst nur einen Verlust der azinären Cymogengranula, später eine Vakuolisierung und einen Zerfall des Acinocyten ohne Auftreten tryptischer Nekrosen ! Parallel zur Atrophie der Acinigung der bindegewebige Ersatz des Drüsenparenchyms. Nach 26 Tagen war das gesamte Organ massiv geschrumpft und nach 50 - 60 Tagen war der Parenchymuntergang nahezu total. Eine Regeneration des exkretorischen Parenchyms wurde nicht beobachtet. Die Langerhans'schen Inseln waren in den ersten fünf Tagen durch das Speichelödem leicht komprimiert, später dann narbig ummauert, jedoch lichtmikroskopisch intakt. Nach vollständigem Untergang des exkretorischen Parenchyms lagen die Zellen dicht beieinander und erschienen teilweise vergrößert (36).

GEBHARDT u. STOLTE (36) schlußfolgern aus ihrem Experiment, daß selbst eine Überspritzung des Organs zu keiner akuten Pankreatitis führt, selbst bei bakterieller Besiedlung des Pankreasganges nicht zu einer abszedierenden Pankreatitis führt, eine Ektasie des Gangsystems und der Acini ausbleibt, das Speichelödem geringgradiger ist als bei der Gangunterbindung, eine weitgehende Atrophie und Fibrose des exkretorischen Parenchyms entsteht, und daß die Langerhans'schen Inseln intakt bleiben.

1.2.7.4.2.2 Die endokrine Funktion des Pankreas nach Pankreasokklusion

Die wesentliche Frage, die in weiteren Untersuchungen mit Pankreasgangblockade durch Prolamin geklärt werden sollte, ist diejenige nach der Entwicklung der Funktion des endokrinen Pankreas. Hierzu liegen bis heute drei Studien vor:

1. GEBHARDT und STOLTE (36) stellten 1978 fest, daß nach Pankreasgangokklusion im Zeitraum bis zu 101 Tagen in ihrem Experiment mit 27 Hunden keine Nüchternblutzuckerschwankungen auftraten.

2. WAYAND et al. (113) fanden 1980 - wie zuvor GEBHARDT und STOLTE - bei der Okklusion des Ganges beim Hauschwein nach 119 Tagen keine Diabetesentwicklung.

3. NEIDHARDT et al. (81) fanden 1980 bei der Untersuchung von 27 Ratten eine erhöhte Glukosebasalkonzentration und eine "relativ gut erhaltene Toleranz gegenüber unphysiologisch hoher Blutglukose in der Frühphase des Tests" (81; Hervorhebung von uns), bei gleichzeitiger Erniedrigung des Serum-Insulins unter Glukosebelastung.

1980 hatten GEBHARDT und STOLTE (37) bei 81 Patienten in Kombination mit einer Links- und Rechtsresektion des Pankreas eine Pankreasgangokklusion im Restpankreas durchgeführt (vergl.32). Dadurch ließ sich eine totale Pankreatektomie vermeiden, die Letalität der WHIPPLEschen Operation von 8.2 auf 1.2% senken, die Spätletalität von 20% auf 3.8% drücken. Untersuchungen zum endokrinologischen Status wurden von ihnen jedoch nicht dargestellt.

2. FRAGESTELLUNG

Aus dem Gesagten ergeben sich folgende Fragen:

1. Gegenüber resezierenden Verfahren, vor allem der totalen Duodenopankreatektomie mit Entwicklung eines schwer einstellbaren Diabetes, hat die Pankreasgangblockade mit Prolamin den Vorteil der Erhaltung des Inselzellapparates bei Untergang des exkretorischen Systems. Daraus stellt sich die Frage nach der innersekretorischen Funktion der insulinproduzierenden Zellen, meßbar anhand der Nüchtern-Serum-Insulin- und Serum-Glukosewerte und der stimulierten Serum-Insulin- und Serum-Glukosewerte.
2. Ausgehend davon, daß eine Verlegung des Gangsystems ein schwerwiegender Eingriff in die Funktion der Drüse ist, ergab sich die Frage, wie stark und wie lange sich diese Alteration in den Amylase- und Lipasewerten des Serums widerspiegelt und ob und wie lange die Glukoseverwertung des Körpers allein schon durch den akuten Verschluß des Ductus pancreaticus alteriert wird.
3. Ausgehend von der Tatsache, daß eine Okklusion des Pankreasganges mit Prolamin eine Atrophie der Drüse bewirkt, sollte festgestellt werden, wie dieser Prozeß in unterschiedlichen Stadien nach Okklusion des Ganges histologisch aussieht, wie sich die Drüse verändert einschließlich der Langerhans'schen Inseln.

3. MATERIAL UND METHODEN - EXPERIMENTELLES DESIGN

3.1 Allgemeines experimentelles Design und Material

3.1.1 Zeitraum des Versuchs

Die experimentelle Arbeit streckte sich über gut eineinhalb Jahre (April 1980 bis Oktober 1981). Nahezu alle der später abzuhandelnden Parameter wurden auf den gesamten Zeitraum distribuiert bestimmt. Dies zeitigt dreierlei:

- a) Experimentelle Konditionen, die "unter der Hand"
- quasi unkontrollierbar, weil mit herkömmlichen Methoden nicht dingfest zu machen - einer Veränderung unterworfen sind, wurden ausgeglichen.
- b) Eigene, früher erhobene Daten konnten überprüft werden.
- c) Die Aussagekraft der Meßmethoden wurde erhöht durch breite Anwendung dieser Methode in einer langen Zeiteinheit: So mußten zum Beispiel zur Bestimmung der Insulineinheiten im Serum immer wieder neue Ansätze im Labor hergestellt werden, deren Fehler - auch bei mitlaufender Qualitätskontrolle - mit steigender Zahl der Ansätze relativiert wurden.

3.1.2 Tierstamm

Als Versuchstier diente das "Göttinger Miniaturschwein", eine Verdrängungskreuzung von veredelten deutschen Landschweinen mit vietnamesischen Hängebauschweinen und "Minnesota-Miniatur-Pigs" aus dem "Department of Animal Husbandry" der Universität von Minnesota (30, 107). Die Wahl des Schweines als Versuchstier hat folgende Gründe: Die bisher als Versuchstiere verwendeten Nagetiere

Maus, Kaninchen und Ratte sowie die Fleischfresser Hund und Katze eignen sich für vergleichende physiologische Studien am Menschen nicht (56), wohingegen die omnivore Lebensweise des Schweins auf grundsätzliche Parallelen der Verdauungsapparate und des Stoffwechsels von Mensch und Schwein verweist (30, 56): Herz, Gefäßsystem, Ernährung und Verdauungswege, sogar die Zähne des Schweins gleichen denjenigen der Menschen (11, 56, 116). Mit Züchtung des Miniaturschweins ist auch das Körpergewicht mit ca. 70 kg beim ausgewachsenen Schwein dem Gewicht des Menschen angeglichen.

Bezugsquelle für die Miniaturschweine waren einmal das Institut für Tierzucht und Haustiergenetik der Universität Göttingen und das Institut für Genetik des veterinärmedizinischen Instituts der Freien Universität Berlin. Je nach Liefermöglichkeit wurden die Tiere entsprechend einer inzidentellen Auswahl mal in Göttingen, mal in Berlin bestellt. Denkbare interindividuelle Differenzen im Zuchtergebnis der beiden Zuchtstätten wurden von uns im Experiment nicht berücksichtigt. Prima vista ließen sich, zumindest phänotypisch, keine Unterschiede finden. Das Gewicht der Schweine lag bei Versuchsbeginn zwischen 6.5 kg und 40 kg. Die weitaus meisten Tiere besaßen ein Gewicht von ca. 12-20 kg.

Die Tiere wurden in mehreren Tierställen gehalten:

- Bundesgesundheitsamt Berlin
- Veterinärmedizinisches Institut der FU Berlin
- Landesanstalten für Veterinärmedizin und Lebensmittelhygiene Berlin.

Alle Ställe waren mit einem Auslauf versehen, so daß die Tiere bei entsprechender Wetterlage im Freien herumlaufen konnten. Ein definierter Tag-/Nachtrhythmus wurde eingehalten.

Folgende Futter wurden verwendet:

Im Bundesgesundheitsamt: "Grundfutter für Schweine (Spezialherstellung für das BGA)" bis März 1981 und "Holstenstolz Anfangsmast" ab März 1981.

In den Ställen des Veterinärmedizinischen Instituts der FU Berlin und der Landesanstalten für Veterinärmedizin und Lebensmittelhygiene Berlin wurde "Altromin-Standard-Diät tpf[®] für die Miniaturschwein-Zucht-Nr.9 010" verfüttert.

Da durch die Okklusion des Ductus pancreaticus die exokrine Pankreasfunktion ausgeschaltet worden war, wurde bei diesen Tieren dem Futter die Substanz Pankreon forte[®] zugesetzt. 1 g dieses Pulvers enthält 850 mg Pankreatin, entsprechend 30.000 Amylase-, 40.000 Lipase- und 2.000 Protease-Einheiten, bestimmt nach F.I.P.

In den Ställen des Bundesgesundheitsamtes wurde zweimal am Tag gefüttert, in den Ställen des Veterinärmedizinischen Instituts der FU Berlin und der Landesanstalten für Veterinärmedizin und Lebensmittelhygiene einmal am Tag. Die Futtermenge war limitiert, der Zugang zum Wasser war für die Tiere frei.

Da die Anzahl der Plätze in den Ställen begrenzt war, wurden die Tiere frisch bestellt und kurz nach der Lieferung in die jeweiligen Versuche hineingenommen.

3.1.3 Ductus-pancreaticus-Okklusion: Das Prolamin (Ethibloc[®])-----

Der D. pancreaticus der Miniaturschweine wurde durch Prolamin okkludiert. Prolamin ist eine Emulsion mit folgenden Bestandteilen: 1 ml Emulsion enthält 210 mg Zein, 162 mg Natriumamidotrizoat-Tetrahydrat, 145 mg Oleum papa-

veris, 6 mg Propylenglykol.

Beim Natriumamidotrizoat handelt es sich um ein Röntgenkontrastmittel, das üblicherweise auch in der Angiographie Verwendung findet (dort unter den Handelsnamen Urografin[®], Angiographin[®]).

3.1.4 Operatives Modell

Als operatives Modell wurde die Pankreasgangokklusion (PGO) benutzt.

Zur Normwerterhebung wurden alle Tiere von uns vor Beginn des eigentlichen Experimentes zu den notwendigen Serumanalysen herangezogen. Alle Tiere wurden ohne Rücksicht auf ihren Allgemeinzustand randomisiert operiert.

3.1.5 Anzahl der Tiere

Insgesamt kamen 38 Tiere in den dokumentierten operativen Versuch. (Vergl. das Versuchsprotokoll auf der folgenden Seite).

3.1.6 Untersuchungszeitpunkt

Die Untersuchungen wurden je nach zu untersuchendem Parameter und je nach operativem Modell zu unterschiedlichen Zeitpunkten durchgeführt. So wurden zum Beispiel die Seren für die Messung der α -Amylase und Lipase in kürzeren Zeitabständen erhoben als diejenigen des Glukose-Toleranztests, weil die Veränderung der Serumspiegel der α -Amylase und Lipase in kürzeren Zeiträumen stattfindet, als eine Veränderung der Glukose-Toleranz. Die genauen Zeitpunkte mit exakter Widerspiegelung der Zeitraster sind aus den einzelnen Graphiken unter Punkt 5) dieser Arbeit zu ersehen.

PANKREASGANGOKKLUSION (PGO)

Versuchs- tier	Ohr- Nr.	Geschl.	Gewicht (Kg) Anfang/Ende	Pankreasgang- okklusion	inj. Ethibloc- menge (ml)	Ende d. Versuchs	Okklusions- zeit (Tage)	Pankreas (g) bei Experimentierende	Exitus vor Experimentierende Ursache laut Sektion
1	386	m	12,9 63,4	12. 4.80	2,5	31. 8.81	506 (lebt)		
2	334	w	14,7 16,4	15. 4.80	2,5	19. 6.80	66	8,2	
3	337	m	9,8 10,3	15. 4.80	2,5	24. 6.80	69	7,7	
4	216	w	33,0 39,2	22. 4.80	3,0	26. 6.80	64	11,9	
5	354	w	25,1 24,8	22. 4.80	3,5	24. 4.80	2	50,3	über zentr. Venenkath. verblutet
6	314	w	13,3 19,3	29. 4.80	3,0	16. 9.80	141	5,9	
7	393	m	13,1 16,3	10. 5.80	2,0	17. 7.80	68	8,1	
8	312	m	22,0 24,3	22. 7.80	2,5	19. 8.80	28	13,7	
9	335	m	18,0 23,6	22. 7.80	1,5	21. 8.80	30	22,2	
10	316	m	17,5 73,2	12. 8.80	5,0	31. 8.81	383 (lebt)		
11	329	m	11,8 18,2	12. 8.80	2,5	16. 2.81	184	4,6	mit Pentobarbital getötet chron. entzündl. Arthrose
12	317	m	13,9 17,5	16. 8.80	2,0	25.11.80	99	7,9	Staphylokokkensepsis m. mass. Lungenbefall
13	401	w	9,9 12,7	26. 8.80	2,5	7.10.80	42	8,1	
14	352	m	17,5 20,2	26. 8.80	3,0	14.10.80	48	15,0	
15	365	w	20,0 21,7	2. 9.80	3,0	21.10.80	50	14,7	
16	377	w	14,6 16,1	2. 9.80	2,0	28.10.80	55	6,7	
17	2076	m	8,9 9,7	30. 9.80	1,2	5.11.80	36	6,9	
18	2117	m	7,8 9,8	9.10.80	1,2	13.11.80	37	9,3	
19	299	w	6,5 7,2	9.10.80	1,0	24.10.80	13	8,9	furm. abszedierende Lobarpneumonie
20	2126	m	10,7 12,3	25.10.80	2,0	2. 9.80	45	13,4	
21	443	m	12,0 47,5	25.10.80	2,2	10.10.81	348 (lebt)		
22	441	m	10,1 14,6	25.10.80	2,0	11.12.80	47	9,8	
23	456	w	15,1 17,6	8.11.80	2,5	16.12.80	38	7,6	
24	2184	w	14,9 16,7	20.12.80	2,0	5. 2.81	47	13,1	
25	2221	w	11,5 14,3	20.12.80	2,0	11. 2.81	53	7,3	
26	2185	w	11,7 18,3	20.12.80	2,0	12. 2.81	54	10,5	
27	2192	w	13,5 15,6	15. 1.81	2,5	11. 3.81	55	12,2	
28	2173	w	11,3 18,7	15. 1.81	2,0	9. 4.81	84	9,5	
29	2245	w	12,5 18,5	29. 1.81	3,0	26. 3.81	56	11,0	
30	2312	w	13,0 16,5	29. 1.81	2,0	28. 3.81	98	9,0	
31	2376	w	20,0 25,5	19. 2.81	3,0	29. 4.81	69	7,0	
32	2325	m	18,5 21,5	19. 2.81	3,0	6. 5.81	76	4,5	
33	2499	m	8,7 9,8	26. 4.81	1,5	2. 6.81	38	8,7	Staph.sepsis
34	2481	m	8,0 8,9	26. 4.81	1,8	28. 5.81	33	8,1	Staph.sepsis
35	2472	m	7,7 9,1	26. 4.81	1,5	28. 6.81	64	6,1	Pneumonie
36	2475	m	26,0 26,2	2. 6.81	3,0	9. 6.81	7	49,0	Ileus
37	2468	m	25,5 48,5	2. 6.81	2,5	15.10.81	135 (lebt)		
38	2467	m	20,0 28,3	18. 6.81	4,0	15.10.81	119 (lebt)		
$\bar{x}$			14,76 21,90		2,39		56,15	12,03	
SD			5,91 14,53		0,78		34,69	10,33	
SEM			0,96 2,36		0,13		6,04	1,80	
N			38 38		38		33	33	

Versuchsprotokoll: Aufstellung über die 38 pankreas-
gangokkludierten Göttinger Mini-
schweine

3.1.7 Statistische Methoden

Für die gesamte Arbeit wurde das Prinzip der freien und zufälligen Kollektivbildung innerhalb einer Gruppe angewendet. Waren bei Extremwerten innerhalb einer Gruppe methodische oder sonstige Fehler auszuschließen, dann wurden solche Fehler nicht gestrichen.

Es wurden die Standardabweichung (SD) und der "Standard error of the mean (SEM)" berechnet. Die Graphiken sind grundsätzlich mit der Standardabweichung versehen. Bei Ausnahmen findet der "Standard error of the mean" besondere Erwähnung. Die Signifikanzberechnung erfolgte ausschließlich mit dem doppelten T_2 -Test auf einem Rechner und Drucker der Firma TEXAS INSTRUMENTS (TI-programmable 59 solid state soft ware, pc-100 c).

Bei sämtlichen Parametern wurden die postoperativen Daten mit den präoperativen (= Normaldaten) und mit den Daten der Kontrolltiere hinsichtlich der Signifikanz verglichen. Diese wird im Text zu den Ergebnissen gesondert erwähnt.

3.1.8 SI-Einheiten

Grundsätzlich wurden SI-Einheiten benutzt. Nicht zuletzt zum besseren Verständnis und zur schnelleren Vergleichbarkeit mit Daten aus anderen Forschungsprojekten wurden bestimmte Größen zusätzlich in alten Einheiten angegeben.

3.1.9 Darstellungsweise

Es werden ausschließlich Kurven der Mittelwerte benutzt. In die Kurven wurden zusätzlich die Standard-Abweichungen der Normalwerte der verwendeten Parameter als graue Flä-

che eingezeichnet, so daß pathologische Veränderungen erhobener Parameter im unmittelbaren Vergleich mit dem, was die Norm darstellt, evident werden. Der SD-Wert wird - um Wiederholungen zu vermeiden - im Text nicht erwähnt: Er kann direkt aus den Graphiken abgelesen werden.

3.2 Spezielle Methodik

3.2.1 Blutentnahmen

Sämtliche Blutentnahmen, für welche Untersuchungen auch immer, wurden ausschließlich zentral-venös durchgeführt. Dazu mußte ein zentraler venöser Zugang geschaffen werden. Dieser Zugang gestattete es, die Untersuchungen am wachen Schwein unter gleichbleibenden Ruhebedingungen durchzuführen und das Blut in der Häufigkeit und in den großen Mengen, wie sie benötigt wurden, abzunehmen.

Da genügend große Venen für einen zentralen Venenkatheter beim Schwein nicht durch die Haut sichtbar sind, mußte von uns eine Vena Sectio durchgeführt werden, um einen Katheter in die richtige Lage im Blutkreislauf bringen zu können. Dazu boten sich die Venen der oberen Brust-, Hals-Region beim Schwein an. Es kamen hier folgende Venen zur Sectio in Betracht: V.brachio-cephalica, V.cephalica, V.jugularis - jeweils beidseitig.

Dies bedeutet, daß insgesamt nur sechs Möglichkeiten bestanden, einen zentralen Zugang zu legen. Zusätzlich mußte bedacht werden, daß ein Katheter nur ca. 8-15 Tage offenbleibt, dann meist thrombosiert oder unveränderbar an der Venenwand anliegt und infolgedessen unbrauchbar wird. Auch ergab es sich, daß einige Tiere durch Infektion des

Katheters an schweren Entzündungen im Sinne einer Sepsis litten, so daß der Katheter entfernt werden mußte. Auch dies limitierte in vielen Fällen die Zeitdauer der Katheterlage. Die Möglichkeit der kontinuierlichen Blutentnahme war somit oftmals eingeschränkt.

3.2.1.1 Venaesectio

Nach Betäubung des Tieres mit einem Sedativum aus der Butyrophenon-Reihe: Azaperon (Stresnil[®] Janssen GmbH, Düsseldorf (2-4 mg/kg KG)) und Gabe von Atropin (0.02 - 0.05 mg/kg KG), letzteres um der häufig zu beobachtenden starken Bronchialsekretion und vagal induzierten kardialen Rhythmusstörungen vorzubeugen (75) und anschließender Narкотisierung mit Pentobarbital (Nembutal[®] in die Ohrvene), darauf folgend Rasur und Desinfektion der Thorax-, Hals-Region und der Vorderläufe, wurde nach steriler Abdeckung ein 2 - 4 cm langer Hautschnitt in der Mitte der Verbindungslinie von der Sternumprominenz zum Vorderlauf ausgeführt. LYDTIN et al. (71) suchen die V.jugularis am Vorderrand des Kehlkopfes auf. Dann wurde durch stumpfes Vorgehen die Vene dargestellt, mobilisiert, der distale Anteil mit Seide 3/0 ligiert und nach Legen einer proximalen Anschlingung die Vene durch einen kleinen Schrägschnitt eröffnet. Durch diese Öffnung wurde der Katheter in die V.cava superior vorgeschoben und das Gefäß an der Implantationsstelle über dem Katheter ligiert. Je nach Lage der Vene wurden darauf die freipräparierten Muskelschichten und Faszien mit Dexon 2/0 wieder verbunden, anschließend die Haut durch eine Rückstichnaht verschlossen, der Katheter eingebunden und hinter dem Ohr festgenäht.

Als Katheter wurde eine sog.sterile, pyrogenfreie Ernährungssonde - K 30a LUER CH 8 FG (Pharmaseal[®]) - benutzt,

die jeweils auf die benötigte Länge zurechtgeschnitten werden mußte.

3.2.2 Qualitätskontrollen

Alle laborchemischen Bestimmungsmethoden wurden in verschiedenen Laboratorien des Klinikum Steglitz hinsichtlich ihrer Genauigkeit überprüft.

Bei den zumeist mittels Firmen-Testkombinationen durchgeführten Bestimmungen liefen während des gesamten Versuchszeitraumes die entsprechenden Prezynorm[®]-Qualitätskontrollen (Fa.BOEHRINGER/MANNHEIM) mit.

Die Ergebnisse der Testlösungen lagen zu 80% im Vertrauensbereich und zu 20% im erlaubten Bereich.

3.2.3 Gewichtsbestimmung

Das Körper-, Leber- und Pankreasgewicht wurde auf einer üblichen Laborwaage festgestellt und in Gramm und Kilogramm angegeben.

3.2.4 α -Amylase

Bestimmung mittels der Methode "Merckotest Alpha-Amylase Nr.3301 (Fa.Merck).

Prinzip: Amylose - α -Amylase - Dextrine (und kleinere Zucker-Einheiten).

Nach Ende der Reaktionszeit von 15 Minuten mit Alpha-Amylase vergleicht man die auf Zusatz eines Jod-Reagens entstehende Blaufärbung der Analyse mit der Blindprobe. Es wird photometrisch gemessen bei 623 nm und 25°C.

3.2.5 Lipase

Bestimmung mittels der Methode ACA: Adaptierte turbidimetrische Methode.

Prinzip: Triolein - Lipase - Glycerin + Fettsäure.

Es wird photometrisch gemessen bei 340 nm und 37°C.

3.2.6 Glukose

Bestimmung mittels der "Fluorometrischen Hexokinase-methode" (Testansatz BOEHRINGER/MANNHEIM).

Prinzip: a) Glukose + ATP - Hexokinase - Glukose-6-Phosphat + ADP

b) "Indikatorreaktion": Glukose-6-Phosphat
+ NADP - Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase
- 6-Phospho-Glukonat + NADPH₂

Die NADPH₂-Bildung wird photometrisch bei Hg 365 nm gemessen (6).

3.2.7 Funktionsteste_zum_Kohlenhydrat-Stoffwechsel

Zur Feststellung einer Glukose-Verwertungsstörung eines Organismus gibt es folgende diagnostische Verfahren:

1. Feststellung des Nüchtern-Blutzuckers
2. Erhebung des postprandialen Blutzuckers
3. Cortison-Glukose-Toleranztest
4. Oraler Glukose-Toleranztest
5. Intravenöser Glukose-Toleranztest
6. Tolbutamidtest
7. Feststellung des Plasmainsulins
8. Glukosenachweis im Urin.

Von diesen Verfahren wurden von uns der i.v.Glukose-Toleranztest und der i.v.Tolbutamidtest benutzt. Bei beiden Tests wurde die Blutglukose bestimmt.

Die verwendeten Tests sind stark aussagekräftig bezüglich eines bestehenden oder latent vorhandenen Diabetes mellitus (6, 20, 80).

Die anderen Verfahren konnten z.T. aus Gründen der Tierhaltung nicht durchgeführt werden (hätten aber auch kein Mehr an Information gebracht).

Da die Tiere in normalen, mit Stroh ausgelegten Tierställen gehalten wurden, waren sie fast nie nüchtern zu bekommen; die Nüchtern-Blutzucker hätten falsch positive Ergebnisse erbracht.

Der Harn konnte aus o.a.Gründen nicht gesammelt werden; damit entfiel auch die Glukosebestimmung im Urin.

Der postprandiale Blutzucker ist zwar im Vergleich zum Nüchtern-Blutzucker ein differenzierter Parameter für die Feststellung eines Diabetes mellitus, jedoch ist der i.v.Glukose-Toleranztest wesentlich genauer und aussagekräftiger, weswegen auf die Erhebung des postprandialen Blutzuckers verzichtet wurde.

Der orale Glukose-Toleranztest wurde nicht durchgeführt, weil das Risiko unterschiedlicher intestinaler Resorption der Glukose nicht eingegangen werden sollte.

Der Cortison-Glukose-Toleranztest hebt zwar die Blutzuckerkurve auf ein höheres Niveau als der i.v.Glukose-Toleranztest, jedoch ist die Aussagekraft nicht höher als die der einfachen oralen Glukose-Belastung (6).

3.2.7.1 Intravenöser Glukose-Toleranztest (i.v.GTT)

Nach Entnahme eines Nüchtern-Blutzuckers wurden 0.5 g Glukose/kg Körpergewicht (= 1.0 ml/kg Körpergewicht) als 50%ige Lösung intravenös injiziert.

Nach der Injektion wurden im Abstand von 10, 20, 30, 60, 90 und 120 Min. Venenblut für die Blutzucker-Bestimmung entnommen.

Zur Auswertung des i.v.GTT wurde eine von uns modifizierte Assimilationskonstante nach CONARD (BREITBACH 1967 (14)) berechnet:

Nach der Glukosegabe erfolgen zwei verschiedene Vorgänge:

1. Sofort nach der Injektion diffundiert die Glukose ins Gewebe;
2. ungefähr nach 10 bis 20 Min. beginnt der Assimilationsvorgang, der für die Beurteilung der Kohlenhydratstoffwechsellaage entscheidend ist.
CONARD hat experimentell nachgewiesen, daß die Blutzuckerabnahme in der Assimilationsphase gesetzmäßig verläuft, weil die Glukose-Assimilation auf biochemischem Reaktionswege erfolgt.
Die Veränderung der Blutzuckerwerte kann daher durch eine Exponentialfunktion ausgedrückt werden, die CONARD mit $C_t = C_0 e^{-kt}$ angibt.

Hier bedeuten C_t und C_0 die Glukosekonzentration im Blut zu verschiedenen Zeiten; k ist eine Konstante, die den Kurvenverlauf auch in der Assimilationsphase charakterisiert.

Formt man die Gleichung um und multipliziert k mit dem Faktor 100, ergibt sich folgende Gleichung:

$$k \cdot 10^2 = 100 \frac{\log C_1 - \log C_2}{t_2 - t_1} \cdot \ln 10$$

C_1 und C_2 sind nach CONARD die Blutzuckerwerte (mg%) nach 20 (t_1) bzw. 40 Min. (t_2).

Da wir festgestellt haben, daß der steilste Abfall der Blutglukose beim i.v.GTT von der 20.-30.Min. erfolgt, mithin die Assimilation in dieser Zeit am stärksten ist, haben wir für C_1 und C_2 die Blutzuckerwerte (in mMol/l) nach 20 (t_1) und 30 Min. (t_2) eingesetzt.

Das unterschiedliche Verhalten der 20- und 30 Min.-Blutzuckerwerte im i.v.GTT ist vom Glukose-Assimilationsvermögen des Organismus abhängig.

So sinkt bei herabgesetztem Glukose-Assimilationsvermögen der 30-Min.-Blutzuckerwert im Verhältnis zum 20-Min.Wert nur gering; dies ergibt kleine k-Werte. Verhältnismäßig hohe Blutzucker-Differenzwerte ergeben hohe k-Werte, die für eine ungestörte Kohlenhydratassimilation sprechen.

Da - wie FELDMANN (28) berichtet - zahlreiche Variationen bei den verschiedenen biologischen Arten hinsichtlich einer Reaktion der Langerhans'schen Inseln auf eine Testsubstanz bestehen, wurde von uns nicht nur hinsichtlich des k-Wertes und des Tolbutamidtestes (siehe unten), sondern auch für sämtliche anderen erhobenen Parameter eine Standardisierung durchgeführt: Sämtliche, in den Tabellen angeführten Normbereiche sind von uns an gesunden Miniaturschweinen erhoben worden.

3.2.7.2 Intravenöser Tolbutamid-Test

Durch Tolbutamid (n-(-Methyl-Benzol-Sulfonyl)-N'Butyl-Harnstoff) werden die B-Zellen des Pankreas zur Insulinausschüttung stimuliert.

Dadurch wird der Blutzucker in Abhängigkeit von der ausgeschütteten Hormonmenge rasch gesenkt.

Das Ausmaß der Blutzuckersenkung kennzeichnet die Kapazität des Beta-Zellsystems unter den folgenden Prämissen, daß erstens der blutzuckersenkende Effekt des Tolbutamid nur auf die Wirkung des unter seinem Einfluß zusätzlich ausgeschütteten Insulins beruht, und daß zweitens die verabfolgte Tolbutamid-Dosis die B-Zellen maximal stimuliert (102).

Beim Gesunden sinkt demzufolge der Blutzucker infolge eines ausreichenden Gehalts an Insulin im Pankreas und der normalen Insulinempfindlichkeit der Gewebe stark ab; beim Diabetiker kann infolge des relativen Insulinmangels weniger Insulin durch Tolbutamid mobilisiert werden und/oder die Ansprechbarkeit der Gewebe für Insulin ist herabgesetzt, der Blutzuckerabfall geringer.

Beim i.v.Tolbutamidtest soll an drei Tagen vorher eine "normale" kohlenhydratreiche Diät (mindestens 250 g/die) eingenommen und zwölf Stunden vor dem Test gefastet werden.

Nach Abnahme des Nüchtern-Blutzuckers erfolgt eine i.v.-Injektion von 1 g Tolbutamid (5%ige Lösung des Natriumsalzes) langsam innerhalb von drei Minuten.

Beim Auswerteverfahren nach UNGER u.MADISON (106) werden 20 und 30 Min. nach der Injektion erneut Blutzuckerbestimmungen durchgeführt, die beim Gesunden nach 20 Min. um mindestens 20%, nach 30 Min. um mindestens 23% abgefallen sein müssen. Ein geringerer Abfall spricht für eine diabetische Stoffwechsellage.

In der Ausführung von LANGE u. KNICK (64, 65) wird nach der Injektion von 25 mg/kg KG Tolbutamid (Gesamtmenge höchstens 1 g) eine Stunde lang in zehnminütigen Abständen der Blutzucker bestimmt. In einem graphischen Auswerteverfahren auf semilogarithmischem Papier - dies stellt eine vereinfachte Planimetrie dar - wird das Trennmaß T berechnet: Dieses ist die Summe der Abweichungen (in cm) der einzelnen Blutzuckerwerte von der Verbindungslinie zwischen Anfangs- und Abschlußblutzucker des Tests. Abweichungen nach oben gelten als Pluswerte, solche nach unten als Minuswerte.

3.2.8 Histologie

Das Pankreasgewebe (jeweils der Kopf-Schwanz-Bereich) wurde formalinfixiert, in üblicher Weise über Paraffin - einbettung histologisch aufbereitet.

Von den Gewebsschnitten wurden Hämatoxylin-Eosin, Aldehyd-Fuchsin, van Gieson- und Goldner Färbungen angefertigt.

Die Untersuchungen wurden in Zusammenarbeit mit dem Institut für Pathologie im Auguste-Viktoria-Krankenhaus durchgeführt.

Anzahl: 20 Tiere wurden in verschiedenen Zeitintervallen nach PGO untersucht, wovon im Rahmen dieser Arbeit acht Tiere vorgestellt werden.

4. PANKREASGANGOKKLUSION - DIE OPERATIONSTECHNIK

4.1 Das Pankreas - spezielle Anatomie beim Miniaturschwein

Das Pankreas des Schweins ist deversifiziert in die Lobuli dextra et sinistra. Die Lobuli stehen untereinander durch Parenchymbrücken in Verbindung. Der Ductus choledochus verläuft rechts der A.hepatica und der V.portae im Lig. hepatoduodenale und mündet 2-3 cm aboral des Pylorus distal in das Duodenum. Der Ductus pancreaticus mündet unabhängig 6-8 cm distal der Papilla Vateri in das Duodenum ein. Eine bilio-digestive Anastomose nach Pankreatektomie entfällt somit. (s.Abb.6 und 7).

4.2 Die chirurgische Operationstechnik

4.2.1 Anästhesie

Nach Narkotisierung mit Pentobarbital (Nembutal[®]) i.v. durch einen zuvor gelegten zentralen Venenkatheter und Gabe von Atropin (0.02 bis 0.05 mg/kg Körpergewicht) zur Verhinderung kardialer Rhythmusstörungen wurden die Tiere intubiert, wozu es bei dem langen Hals des Schweins eines sehr langen Spatels bedarf: der von MARSHALL (76) speziell für Miniaturschweine entwickelte Intubationspatel ist unseres Ermessens nach jedoch in der praktischen Handhabung nicht so brauchbar wie ein von uns benutzter, im Klinikum Steglitz hergestellter, langer, gerader Spatel mit halboffenem Führungsrohr.

Die Intubation wurde von uns bei allen Operationen - außer bei der Venaesectio - durchgeführt, weil hierdurch die Narkose- und Operationsletalität der Tiere abnimmt (75).

Abb.6: Anspritzung
des D.pancreaticus
mit Kontrastmittel

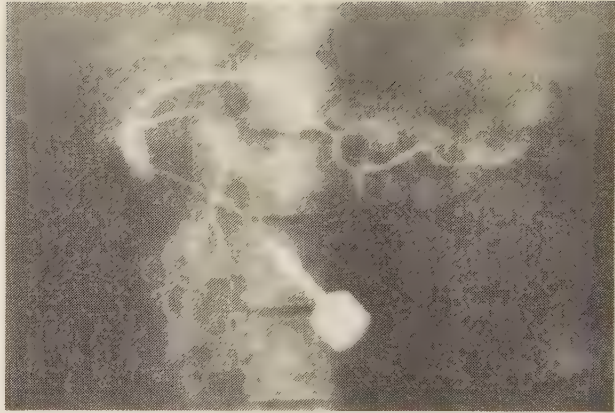


Abb.7: Die anatomische Lage des Pankreas beim Göttinger
Miniaturschwein (caudo-craniale Ansicht)

Eine zusätzliche Muskelrelaxierung ist bei genügend hoher Dosierung des Pentobarbital nicht erforderlich.

Die Tiere wurden überdruckbeatmet mit dem Assistor Nr.641 (Drägerwerk, Lübeck).

Die Sauerstoff-Zufuhr betrug 2 l/min.

Die Atemfrequenz betrug 15/min.

Während der gesamten Operation wurden an Infusionen Sterofundin® (= isotone Elektrolytlösung) und Glukose 5% verabreicht, bei größeren Blutverlusten Plasmagel®, dies ist ein Polymerisat abgebauter, succinylierter Gelatine (mittleres Molekulargewicht Mittelwert ca. 35.000) mit einem Stickstoffanteil von 0.5 %, als "Plasmaexpander".

4.2.2 Pankreasgangokklusion (PGO)

Nach Rasur und Desinfektion des gesamten Abdomens Medianlaparotomie mit schichtweiser Durchtrennung von Haut, Subkutis, Faszie und Peritoneum mit dem Elektrokauter. Sorgfältige Blutstillung.

Nach Eröffnung der Bauchhöhle Anklebmen von Bauchtüchern. Ohne weitere Probleme kann mit einer armierten feuchten Kompresse der distale Magenanteil mit dem Pylorus gefaßt und vor die Bauchdecke luxiert werden.

Mit einer weiteren Kompresse wird das distale Duodenum gefaßt und der den Ductus pancreaticus tragende Abschnitt hervorluxiert.

Einlage von Haltenähten (3/0 Vicryl) und Längseröffnung des Duodenums (Abb.8).

Da die Einmündung des Ductus pancreaticus in das Duodenum von außen zu sehen ist, kann der Ausführungsgang mit einem i.v.Katheter (Abbocath®-T; 18 - G, 0.09 cm I.D., 5.1 cm lang; oder Abbocath® -T; 20 - G; 0.06 cm I.D., 3.2 cm lang - je nach Größe des Pankreas), dessen Nadel entfernt ist, mit Leichtigkeit sondiert werden (Abb.9).

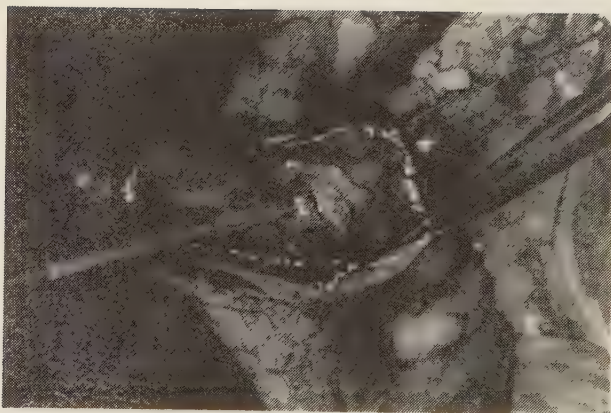


Abb.8: Sondieren des D.pancreaticus nach
Eröffnung des Duodenums.

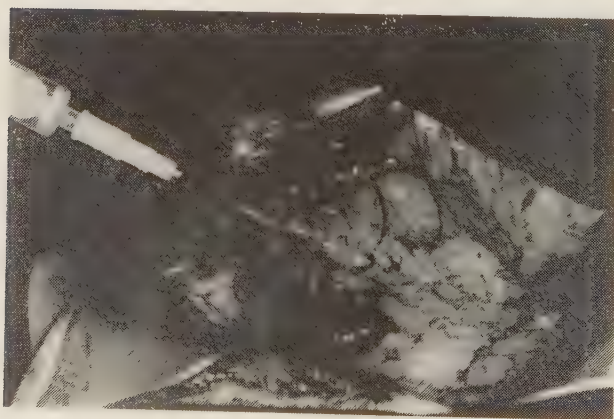


Abb.9: Abbocath® liegt im D.pancreaticus

Weiteres Verschieben des Abbocath[®] bis zum Anschlag.
Unter leichtem Druck und Zurückziehen des Abbocath[®] Instillation der Prolamin-Lösung.

Nach Füllung des Gangsystems wird der Katheter entfernt, wobei der gut sichtbare Ductus pancreaticus mit einem Gefäßklemmchen für ca. 20 Min. abgeklemmt wird.

Querer Verschuß der Duodenotomie durch eine einreihige, einschichtige invertierende Nahtreihe (3/0 Vicryl-Einzelknopfnähte).

Entfernung des Gefäßklemmchens vom Ductus pancreaticus.

Zurückverlagerung des Magens und Dudenums.

Fortlaufende Naht des Peritoneums mit 2/0 Dexon.

Verschuß der Faszie (0 Dexon).

Verschuß der Haut durch atraumatische Rückstichnaht.

5. ERGEBNISSE MIT WERTUNG

5.1 Postoperative Letalität

Auf die Erhebung der postoperativen Letalität als Erfolgsparameter der Pankreasgangokklusion - dies war von Anfang des Experiments an klargestellt - sollte kein Gewicht gelegt werden: Die bisherigen Versuche mit Prolamin (32, 35, 36, 63) hatten in dieser Hinsicht kein Problem dargestellt. Die postoperative Letalität war nahezu null, wenn es nur darum ging, den Ductus pancreaticus in toto zu okkludieren.

Nichtsdestoweniger soll dies Thema hier kurz aus unserer Sicht kommentiert werden, weil sich bezüglich der Auswahl von Experimentaltieren ein wichtiger Aspekt ergibt.

Wie im allgemeinen Teil erwähnt, hatten unsere Tiere ein Anfangsgewicht von ca. 6.5 bis 26 kg, wobei das Gros der Tiere ca. 12 bis 15 kg wog (vergl. auch die ausführliche Tabelle auf Seite 50 a). Von den Tieren, die unter 10 kg Gewicht hatten, verstarben uns fünf von sieben in den ersten zwei Monaten nach Gangokklusion an einer Staphylokokkeninfektion, die seuchenartig im Stall aufgetreten war. Von den schwereren Tieren mit ca. 12 bis 20 kg Körpergewicht verstarben an der gleichen Infektion dagegen nur zwei von fünf Tieren.

Dies könnte u.E. als Hinweis darauf gesehen werden, daß die kleineren Tiere entweder durch die Pankreasgangokklusion einer so starken Stoffwechselbelastung ausgesetzt sind, daß sie interkurrente Infekte nicht so gut tolerieren wie die schwereren und damit älteren Tiere, oder aber - was vielleicht näherliegt - aus einer noch mangelhaft ausgebildeten Infektabwehr heraus einer Infektion mit hochpathogenen Keimen eher erliegen.

5.2 Körpergewicht

Das Körpergewicht der Minischweine wurde von uns zwar in regelmäßigen Abständen erhoben, aber mehr zu dokumentarischen Zwecken (s. Tabelle S. 50 a) notiert als zum Nachweis einer intakten Funktion des Inselzellularapparates bei pankreasgangokkludierten Schweinen. Das findet seinen Grund in folgendem Problem: Durch die Pankreasgangokklusion wird die Verstoffwechselung enteral zugeführter Nahrung insoweit beeinträchtigt, als die Nahrungsbestandteile - wie in der Einleitung hinlänglich ausgeführt - nicht mehr in mukosagängige Verbindungen aufgespalten werden können, weil die hierfür erforderlichen Enzyme vom exokrinen Pankreas nicht mehr geliefert werden. Deswegen wurden diese Enzyme von uns dem Futter zugesetzt. Jedoch richtete sich die Menge der dem Futter zugemischten Enzyme nach dem Futterverhalten und äußerem klinischen Aspekt der Tiere - beides sehr unkontrollierbare Variablen in einem Experiment. Dies macht verständlich, daß die Zu- oder Abnahme des Körpergewichts der Tiere nicht als Funktion der Insulinproduktion der Langerhans'schen Inseln gesehen werden kann, und die Erhebung des Körpergewichts in diesem Rahmen eigentlich keinen großen Aussagewert besitzt: Aus der o.a. Tabelle läßt sich ersehen, daß die Tiere von Experimentbeginn bis - ende erheblich an Gewicht zugenommen haben.

5.3 α -Amylase

Die graphische Darstellung der Veränderung der Serum- α -Amylase nach Pankreasgangokklusion erstreckt sich einmal auf die Früherfassung bis zur 24. Stunde nach Okklusion in Abb. 10 und die Dokumentation der langfristigen Veränderungen bis zum 350. Tag nach Okklusion in Abb. 11.



Abb.10: Serum - α - Amylase U/l ($\bar{x} \pm SD$)

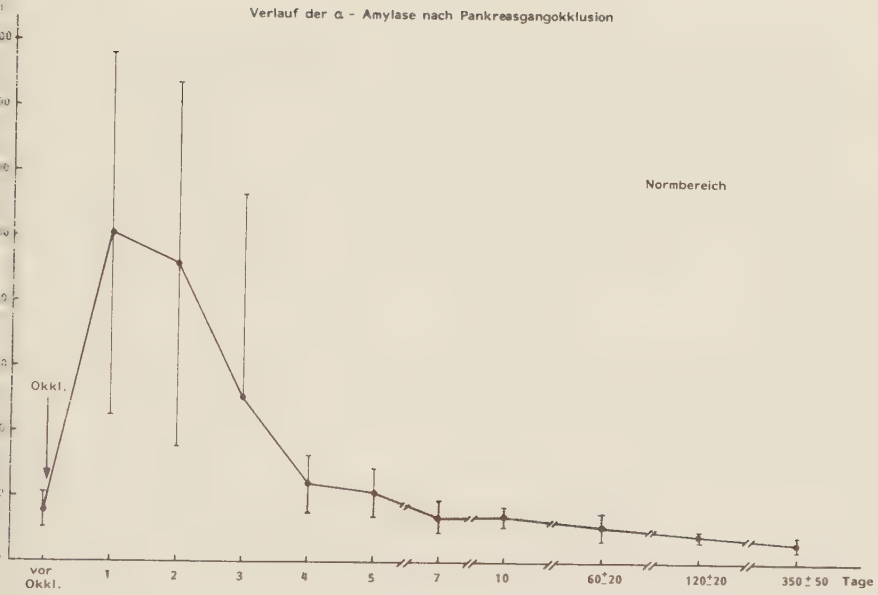


Abb.11 Serum - α - Amylase U/l ($\bar{x} \pm SD$)

Abb.10 zeigt einen ersten meßbaren, über der Norm liegenden Anstieg der α -Amylase eine halbe Stunde nach Pankreasgangokklusion (PGO), einen Anstieg auf das Doppelte der Norm nach acht Stunden und auf das Fünffache der Norm nach 24 Stunden.

In Abb.11 fällt bereits ab dem zweiten Tag nach PGO die Amylase wieder steil ab, bis sie sich schon am vierten Tag wieder kurz über der Norm und am siebten Tag wieder im Normbereich befindet. Ab dem 60.Tag nach PGO bewegt sich die Serum- α -Amylase an der unteren Grenze der Norm und fällt bis zum 350.Tag sicher bis unter die Normwerte gesunder Tiere.

Wertung:

Der steile Anstieg der Serum- α -Amylase bedeutet, daß dieses Enzym nach Gangokklusion aus den Parenchymzellen ins Interstitium und von dort ins Lymphgefäßsystem und somit in das Blut "gepreßt" wird, nachdem der via naturalis verlegt ist.

Dieser von uns gemessene Anstieg stimmt mit den Beobachtungen von GEBHARDT u.STOLTE (36) überein, die ebenso wie wir einen Serum- α -Amylase-Anstieg vom bis zum Fünffachen der Norm festgestellt haben.

Ebenso verhält es sich mit dem schnellen Abfall der α -Amylase im Serum innerhalb von vier Tagen. Dieser Abfall erklärt sich aus dem histologisch nachgewiesenen (siehe dort) Untergang der sezernierenden Zellen des exkretorischen Pankreas. Demgegenüber berichtet LITTLE (68, 69), daß nach Pankreasgangblockade mit "Alkyl-Alpha-Cyano-Acrylat" die Serum-Amylase auf das Achtfache der Norm anstieg und nach drei Wochen erst wieder zu ihrem Normalwert zurückkehrte, dann jedoch normal blieb.

Die Langzeituntersuchung zum Verhalten der Serum- α -Amylase nach PGO zeigt (Abb. 11), daß ab dem 60. bis zum 350. postoperativen Tag die α -Amylase stetig unter die Norm der gesunden Tiere fällt. Dies wirft folgende Fragen auf:

1. Wieso bleibt die Serum - α -Amylase überhaupt noch meßbar, wenn das exokrine Pankreas atrophiert ist und
2. warum sinkt ab dem 60. Tag post occlusionem die Serum- α - Amylase überhaupt noch, wenn das Parenchym atrophiert ist?

Die erste Frage läßt sich leicht, die zweite zum gegenwärtigen Zeitpunkt nur spekulativ beantworten:

ad 1)

Die α -Amylase, die normalerweise im Serum gemessen wird, setzt sich zusammen aus der Amylase des Pankreas und derjenigen der Mund- und Ohrspeicheldrüsen. Letztere bleiben nach PGO noch intakt und sezernieren weiter im Serum meßbare Amylase. Wie man in Abb. 11 am 350. Tag sieht, an dem das exokrine Pankreas völlig atrophiert ist (vergl. Histologie B 1, 365. Tag), stellen Ohr- und Mundspeicheldrüse einen erheblichen Anteil des Serum - α -Amylase-Normwertes.

ad 2)

Die Produktion der α -Amylase hört scheinbar nicht schlagartig am 6.-14. Tag post occlusionem auf, wenn die Drüse beginnt, sich kontinuierlich bindegewebig zu organisieren und um den 25. Tag herum in eine feste, kollagenreiche Sklerose überzugehen, sondern es muß vereinzelt noch exkretorisches Parenchym in der Drüse vorhanden sein, das während des weiteren Sklerosierungsprozesses zunehmend fibrotisch permutiert wird, bis tatsächlich kein exokrines Parenchym mehr vorhanden ist, was unseres Ermessens nach ca. einem Jahr wohl erreicht sein dürfte (s. Abb. 25 c . Das Foto zeigt

ein strangförmiges Pankreas als makroskopischen Befund).

5.4 Serum-Lipase

Abb.12 zeigt die Serum-Aktivität der Lipase in den ersten 24 Stunden nach Pankreasgangblockade in Abhängigkeit von der Zeit.

Abb.13 zeigt die Serum-Aktivität der Lipase in Abhängigkeit von der Zeit über den gemessenen Zeitraum: Präoperativ bis zu 350 $\pm$ 50 Tage nach Pankreasgangokklusion.

Beide Abbildungen haben einen grau eingezeichneten Bereich der Serum-Lipase-Aktivität, gemessen am gesunden Minischwein.

Die Lipase steigt schon eine halbe Stunde nach PGO deutlich sichtbar über die Norm, um mit dem ca.8-fachen der Norm am ersten Tag einen höchsten Stand zu erreichen. Am fünften Tag fällt die Serum-Lipase wieder zum oberen Normbereich ab, zeigt sich am sechsten Tag im Serum noch einmal leicht erhöht, um am siebten Tag wieder in den Normbereich zu fallen, wo sie ab dem zehnten Tag letztendlich auch verbleibt. Sie sinkt ab dem 60.Tag post occlusionem bis zum 350.Tag leicht bis zum unteren Normbereich ab, verläßt diesen aber nicht.

Wertung:

Anstieg und Abfall der Serum-Lipase sind in unserem Experiment im Grunde genau denselben Mechanismen unterworfen wie die Veränderungen der Serum- α -Amylase, und es sei deswegen auf die dort gegebene Wertung verwiesen. Einzig die Tatsache, daß die Lipase nicht völlig aus dem Serum verschwindet, nachdem das Pankreas am 350.Tag total atrophiert ist, soll hier kurz kommentiert werden: Wie in der Einleitung be-

Verlauf der Lipase i.S. (U/l) in den ersten 24 Stunden nach Pankreasgangokklusion

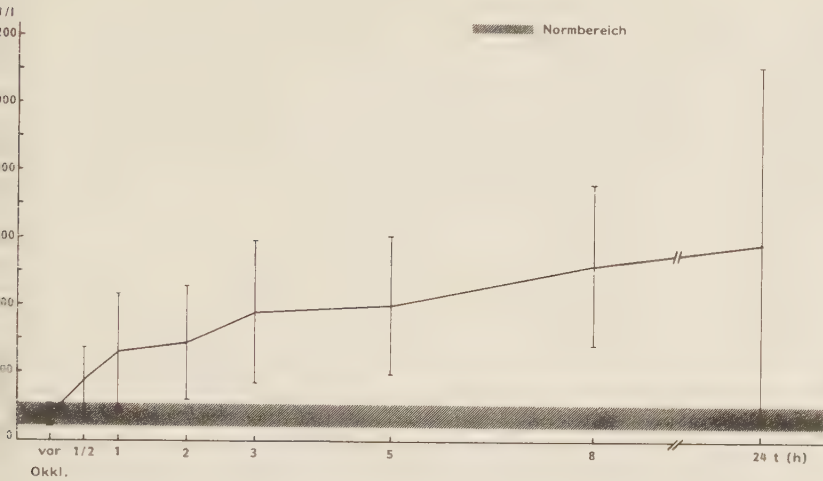


Abb.12: Lipase im Serum U/l ($\bar{x} \pm SD$)

Verlauf der Lipase i.S. (U/l) nach Okklusion

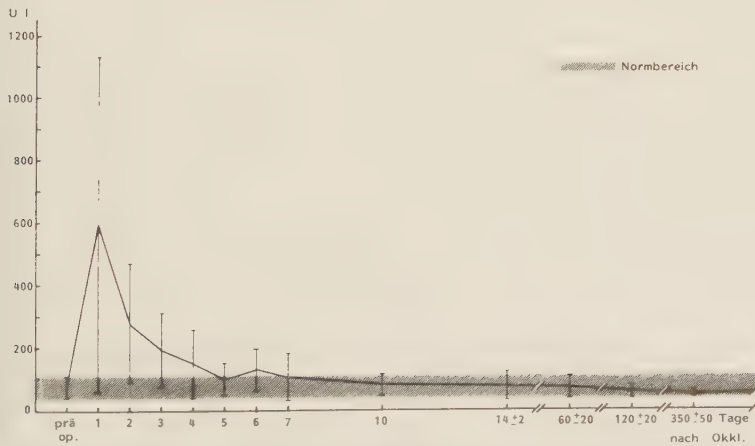


Abb.13: Lipase im Serum U/l ($\bar{x} \pm SD$)

schrieben, existieren neben der Pankreaslipase auch intestinale Lipasen (94). Diese gehen in den Normbereich ein und werden auch nach Okklusion des Pankreas weiter sezerniert. Daß die Serum-Lipase nach Atrophierung des Pankreas insgesamt reduziert ist, zeigt sich in den Werten am 350. Tag postoperativ, wo sie sich an der Untergrenze der Norm befindet.

5.5 Glukose

5.5.1 Verhalten der Serum-Glukose bei Anwendung des intravenösen Glukose-Toleranztests (i.v.GTT) in verschiedenen Zeitintervallen nach Pankreasgangokklusion

Abb.14 zeigt die Konzentration der Serum-Glukose in Abhängigkeit von der Zeit im i.v.GTT für den 1., 6. und 12.Tag nach Pankreasgangokklusion. Grau unterlegt ist ein von uns an 46 Minischweinen standardisierter i.v.GTT als Normbereich sichtbar.

Abb.15 zeigt die Konzentration der Serum-Glukose in Abhängigkeit von der Zeit beim i.v.GTT für den 45., 70. und 350. Tag nach Pankreasgangokklusion. Der Normbereich ist wie bei Abb.14 eingezeichnet.

Betrachtet man nur die Abb.14, so zeigt sich, daß bis zum 12.⁺ 2 Tage post occlusionem sämtliche Belastungskurven streng im Normbereich bleiben. Dagegen fällt in Abb.15 auf, daß ab dem 70.⁺ 10.Tag post occlusionem die Mittelwerte ($\bar{x}$) der Belastungskurven den Normbereich zu hyperglykämischen Werten hin verlassen: Bei der Gruppe 70.⁺ 10.Tag nach Okklusion in der 10.,20.und 30.Min. nach i.v.Glukoseverabreichung und bei der Gruppe 350 ⁺ 50 Tage nach Okklusion in der 10.,20.,30.,60.und 90.Minute nach i.v.Glukoseverabreichung.

Glukose i.S.

i.v. GTT nach Pankreasgangokklusion

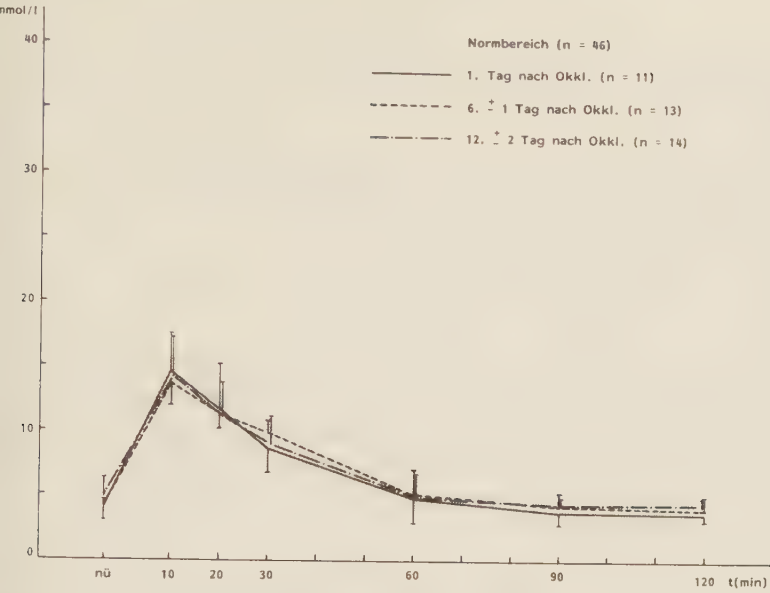


Abb. 14: Glukose im Serum mMol/l ($\bar{x} \pm SD$) bei I.v.GTT

Glukose i.S.
mmol/l

i.v. GTT nach Pankreasgangokklusion

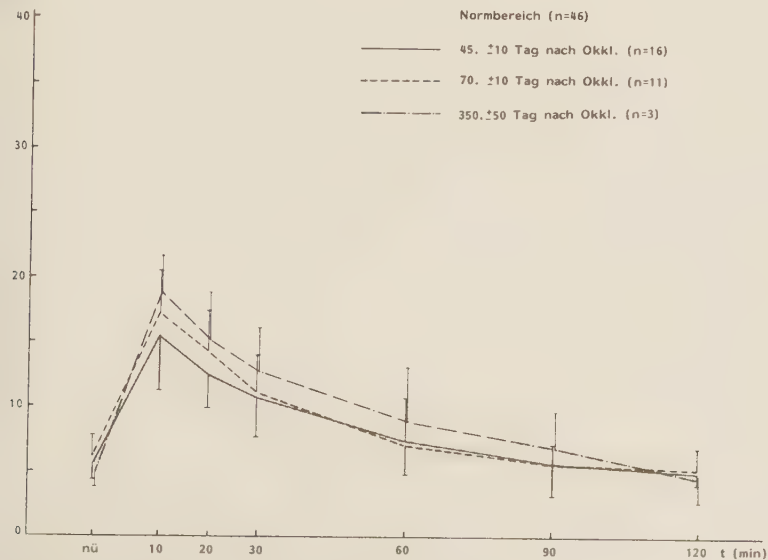


Abb. 15: Glukose im Serum mMol/l ($\bar{x} \pm SD$) bei i.v.GTT

Die Signifikanzberechnungen ergeben jedoch für keine der angegebenen Kurven einen signifikanten Unterschied zu dem Normbereich. P war immer größer $\neq 0.02$. Außerdem fällt auf, daß zu allen Zeiten nach Pankreasgangokklusion zu Beginn und am Ende jedes i.v.GTT normoglykämische Werte vorliegen.

Wertung:

Im Gegensatz zu NEIDHARDT (81), der am 13.Tag post occlusionem bei der Ratte eine mäßig eingeschränkte Glukose-Toleranz gefunden hatte, sind in unserem Experiment die i.v.Glukosebelastungen in der Frühphase des Tests sicher normal und zeigen innerhalb eines Jahres noch keine signifikante Abweichung von der Norm.

Wie schon früher von uns beschrieben (s.3.2.7.1), ist für die Beurteilung der Inselzellfunktion nicht so sehr der Verlauf der i.v.Glukosebelastungskurve bedeutsam, als vielmehr die genaue Auswertung des Glukose-Assimilationsvorgangs des Organismus. Die Blutzuckerabnahme im Serum erfolgt während des Assimilationsvorgangs gesetzmäßig und kann daher nach CONARD (BREITBACH 1967 (14)), wie weiter oben beschrieben, mathematisch berechnet werden. Es ergibt sich der sog.k-Wert, der bei herabgesetztem Glukose-Assimilationsvermögen des Organismus klein und bei ungestörter Kohlenhydrat-Assimilation groß ist.

Abb.16 zeigt die k-Werte für den i.v.GTT für gesunde Tiere und für Tiergruppen in unterschiedlicher Zeit nach Pankreasgangokklusion.

Es wird deutlich, daß in keiner Gruppe ein Diabetes mellitus nachzuweisen ist. Alle Ergebnisse sind nicht signifikant zu dem Normwert. Selbst 350 $\pm$ 50 Tage post occlusionem ist die Glukose-Assimilation nur leicht, jedoch nicht signifikant vermindert.

i.v. Glukose-Toleranz-Test nach Pankreasgangokklusion

20' - 30'
post injekt.

K - Werte			
Gesunde Tiere		2,8 $\pm$ 1,7	
1 Tag n. PGO	2,7 $\pm$ 2,5		n.s.
12 $\pm$ 2 Tage n. PGO	2,3 $\pm$ 1,4		n.s.
45 $\pm$ 10 Tage n. PGO	1,9 $\pm$ 1,9		n.s.
70 $\pm$ 10 Tage n. PGO	2,6 $\pm$ 1,6		n.s.
150 $\pm$ 20 Tage n. PGO	4,7 $\pm$ 3,2		n.s.
350 $\pm$ 50 Tage n. PGO	1,9 $\pm$ 1,3		n.s.

Abb.16: k-Werte nach CONARD ($\bar{x} \pm$ SD; n.s.= nicht signif.)

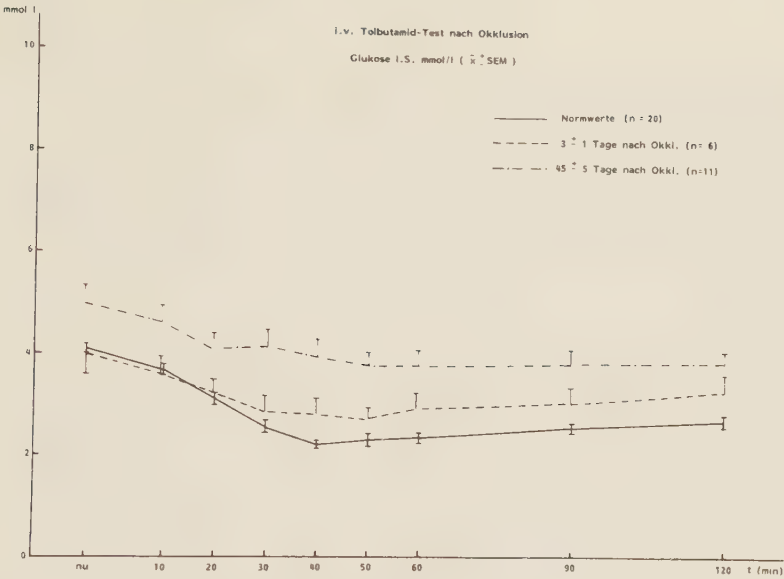
5.5.2 Verhalten der Serum-Glukose bei Anwendung des
intravenösen Tolbutamid-Tests in verschiedenen
Zeitintervallen nach Pankreasgangokklusion-----

Abb.17 zeigt die Konzentration der Glukose im Serum in Abhängigkeit von der Zeit nach i.v.Gabe von Tolbutamid. Dargestellt sind die Gruppen: Normwerte, 3 $\pm$ 1 Tag post occlusionem und 45 $\pm$ 5 Tage nach Okklusion.

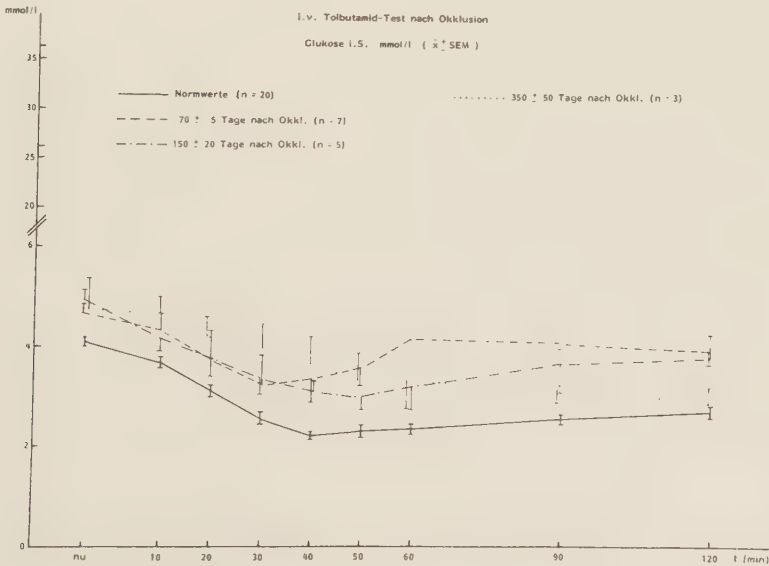
Abb.18 zeigt die Konzentration der Glukose im Serum in Abhängigkeit von der Zeit nach i.v.Gabe von Tolbutamid. Aufgezeichnet sind: Pankreasgang-okkludierte Schweine 70 $\pm$ 5 Tage post occlusionem, 150 $\pm$ 20 Tage post occlusionem und 350 $\pm$ 50 Tage p.o. Außerdem ist die Normwertkurve zu sehen.

In der Gruppe der Normwerte, also der nicht-operierten Schweine, zeigt sich auf die Tolbutamid-Gabe hin ein kontinuierlicher Abfall der Serum-Glukose bis zur 40.Min. des Tests. Dann erfolgt ein protrahierter Anstieg der Serum-Glukose bis zur 120.Min., wobei jedoch der Nüchtern-Glukosewert in der 120.Min. noch nicht wieder erreicht ist. Der steilste Abfall in der 40.Min. entspricht einer Differenz zum Nüchtern-Ausgangswert von knapp 2 mMol/l.

Nach Pankreasgangokklusion zeigt sich, daß bis auf den dritten Tag post occlusionem alle Nüchtern-Ausgangswerte der Tests höher liegen als bei der Normwertkurve. Auch verlaufen die Kurven insgesamt auf einem höheren Serum-Glukose-Konzentrationsniveau, und es scheint, daß nach PGO der Serum-Glukose-Abfall nicht mehr so steil verläuft wie bei der Normwertkurve. Jedoch wäre eine feste Aussage dazu - aus dieser Graphik abgeleitet - reine Spekulation.



b.17: i.v.Tolbutamidtest nach Okklusion



b.18: i.v.Tolbutamidtest nach Okklusion (Glukose i.S. mMol/l $\bar{x} \pm \text{SEM}$)

Zur differenzierteren Auswertung des i.v.Tolbutamid-Tests wurde von uns das Verfahren von UNGER u.MADISON (106) in Anspruch genommen, bei dem der Ausgangs-Blutzucker-Wert mit 100% gleichgesetzt wird und beim Gesunden 20 Min. nach Gabe des Tolbutamid ein Serum-Glukose-Abfall von mindestens 20% stattfindet und nach 30 Min. von mindestens 23%. Ein geringerer Abfall spricht für eine diabetische Stoffwechselselbstörung.

Der Vorteil dieses Auswerteverfahrens besteht darin, daß von einheitlichen Ausgangswerten aus - nämlich 100% - die Kompetenz der Drüse gemessen wird, auf einen gezielten Stimulus mit der Insulinausschüttung zu reagieren und daß alle Werte auf dem gleichen Punkt der Zeitachse direkt miteinander verglichen werden können.

Konkret formuliert heißt das zum Beispiel auch, daß hier sichtbar wird, ob der Inselzellapparat des Pankreas selbst bei erhöhten Nüchtern-Serum-Glukose-Werten in der Lage ist, ausreichend Reserve-Insulin auszuschütten.

Abb.19 zeigt die Serum-Glukose in % in Abhängigkeit von der Zeit in Minuten nach i.v.Gabe von Tolbutamid. Dargestellt sind die Gruppen der gesunden, nicht operierten Tiere als Normwertkurve und die Gruppe der PGO-Tiere 3 ± 1 Tage und 45 ± 5 Tage nach Okklusion.

Abb.20 zeigt die Serum-Glukose in % in Abhängigkeit von der Zeit in Minuten nach i.v.Gabe von Tolbutamid. Dargestellt sind wieder die gesunden Tiere und die PGO-Tiere 70 ± 5 Tage, 150 ± 20 Tage und 350 ± 50 Tage nach Okklusion.

i.v. Tolbutamid-Test nach Okklusion

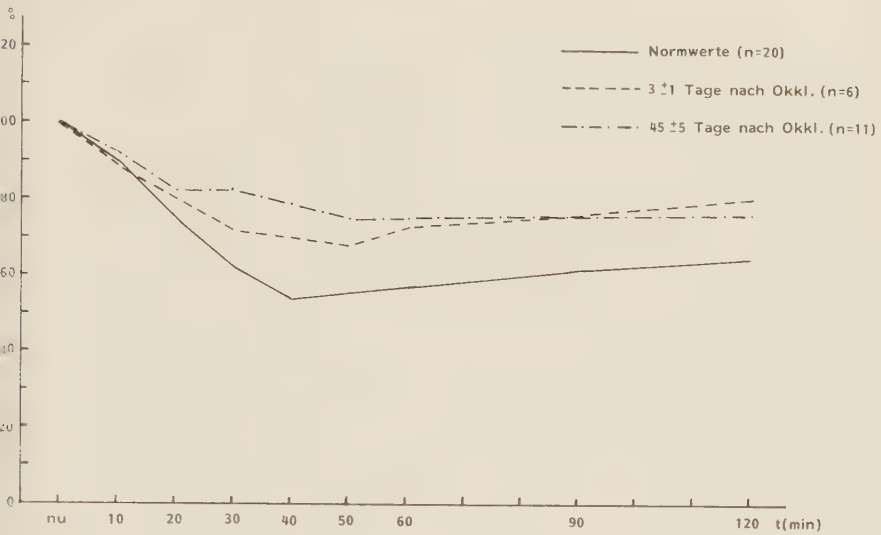


Abb.19: Serum-Glukose in Prozent des Ausgangswertes

i.v. Tolbutamid-Test nach Okklusion

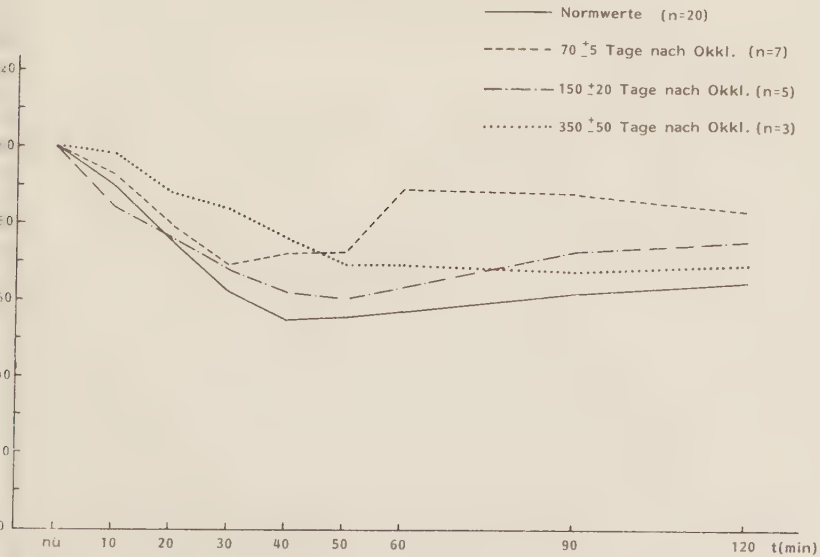


Abb.20: Serum-Glukose in Prozent des Ausgangswertes

Aus diesen beiden Abbildungen erhellt, was in den Abbildungen 17 und 18 nur vermutet werden konnte: Es entwickelt sich bei den pankreasgangokkludierten Tieren eine verminderte Stoffwechselleistung. Am dritten Tag postoperativ ist der Serum-Blutzucker-Abfall 20 und 30 Min. nach Tolbutamid-Gabe gerade noch in dem von UNGER u.MADISON (106) für gesunde Tiere geforderten Bereich. Um den 45.Tag post occlusionem werden die geforderten 20% nach 20 Min. und die 23% Abfall nach 30 Min. nicht mehr erreicht. Am 70. Tag post occlusionem ist die Stoffwechselleistung der Bauchspeicheldrüse wieder fast normal bezüglich der geforderten Kriterien. Jedoch läßt sich quasi als Nebebefund auf die 30.Min.Marke folgend - außerhalb des eigentlich Testbereichs - ein viel zu früher Wiederanstieg der Serum-Glukose beobachten. Am 150.Tag p.o. ist die Leistung der Drüse weiter verbessert gegenüber dem 70.Tag, um am 350.Tag mit dem schlechtesten Ergebnis auf die spezifische Stimulation der B-Zellen zu reagieren: Am 350.Tag p.o. liegt eine deutlich verminderte Stoffwechselleistung vor, es wird offensichtlich weniger Insulin ausgeschüttet als bei gesunden Normtieren.

Um diesen wichtigen Befund noch einmal deutlicher herauszuarbeiten, haben wir die im i.v.Tolbutamid-Test erhobenen Daten weiterhin einem anderen, mathematischen Auswertungsverfahren unterzogen, aus dem sich ein numerischer Wert ergibt: Das Trennmaß T (vergl.dazu die Ausführungen in 3.2.7.2, S.59) nach LANGE u.KNICK (64, 65). Die Blutzuckerwerte werden entsprechend der halblogarithmischen Wiedergabe auf der Ordinate, die Zeitwerte anhand der linearen Abszisse als Zeitachse eingetragen. Nach Ziehen einer Verbindungslinie zwischen Nüchtern- und 60-Minuten-Wert ergeben sich bei Diabetikern schlanke, langgezogene, von der Form her an Spindeln erinnernde, beim Stoffwechselgesunden hingegen große, mit Dreiecken vergleichbare Flächen. Statt nun den Flächeninhalt als Trennkriterium heranzuziehen, wird von jedem eingetragenen Blutzuckerwert aus das Lot auf die Verbindungslinie von Nüchtern- und

60-Minuten-Blutzuckerwert gefällt. Die Länge der Lot - strecken wird gemessen.

Beim Stoffwechselgesunden liegen alle in Zentimetern ausgemessenen Abstände unterhalb der anfangs gezogenen Verbindungslinie. Sie erhalten ein negatives Vorzeichen und ergeben nach Addition den sogenannten Trennwert T. Kriterium ist also hier - abgesehen von der charakteristischen Dreiecksform der Fläche - der stark negative T-Wert.

Beim Diabetiker liegen die gemessenen Abstände zwischen den Kurvenpunkten teils oberhalb, teils unterhalb der Verbindungslinie und erhalten dementsprechend ein positives bzw. negatives Vorzeichen. Nach Addition erhält man in der gleichen Weise den T-Wert.

Abb.21 zeigt hinsichtlich der Normwertkurve die geforderte dreieckige Fläche unterhalb der Verbindungslinie zwischen Nüchtern- und 60-Minuten-Wert. Der T-Wert für diese stoffwechselgesunden Tiere ist $T = -2.0$. 150 Tage nach Pankreasgangokklusion hat sich die Fläche unter der Verbindungslinie von Nüchtern- und 60-Minuten-Blutglukosewert nicht erheblich geändert. Die Blutglukosekonzentration liegt zwar insgesamt auf einem höheren Niveau, jedoch sind Ausgangs- und Endglukosekonzentration im Serum mit ca. 5 mMol/l im Normbereich. Der T-Wert ist $T = -1.9$ und spricht somit für Stoffwechselgesundheit.

In Abb.22 fällt auf, daß die Kurve der ein Jahr lang pankreasokkludierten Tiere kein Dreieck mehr bildet sondern spindelförmig erscheint. Der T-Wert zu dieser Kurve beträgt $T = -0.2$. Nach LANGE u.KNICK (64, 65) ist somit für diese Tiere eine deutlich reduzierte B-Zellen-Leistung des Pankreas anzunehmen, weil einerseits die Form der Kurve - wie von den Autoren gefordert - spindelförmig ist, ander-

i.v. Tolbutamid - Test (Glukose i.S. mmol/l)

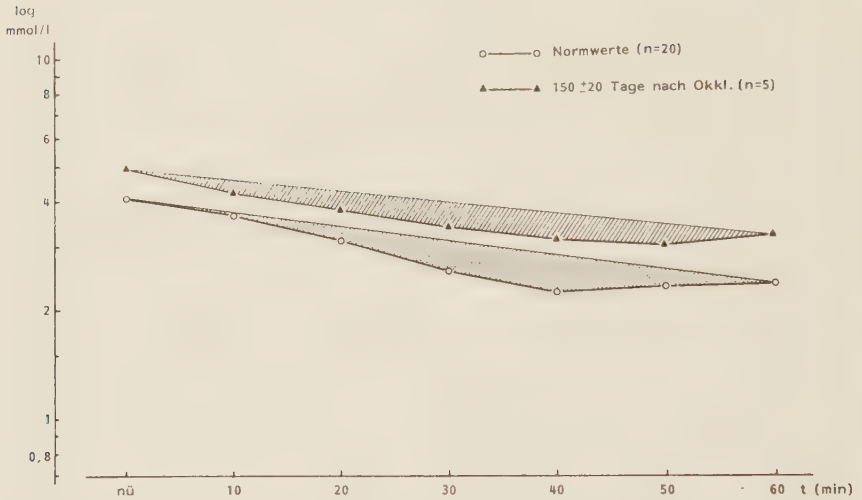


Abb.21: Serum-Glukose in mMol/l beim i.v.Tolbutamidtest in der Auswertung nach LANGE und KNICK

i.v. Tolbutamid - Test (Glukose i.S. mmol/l)

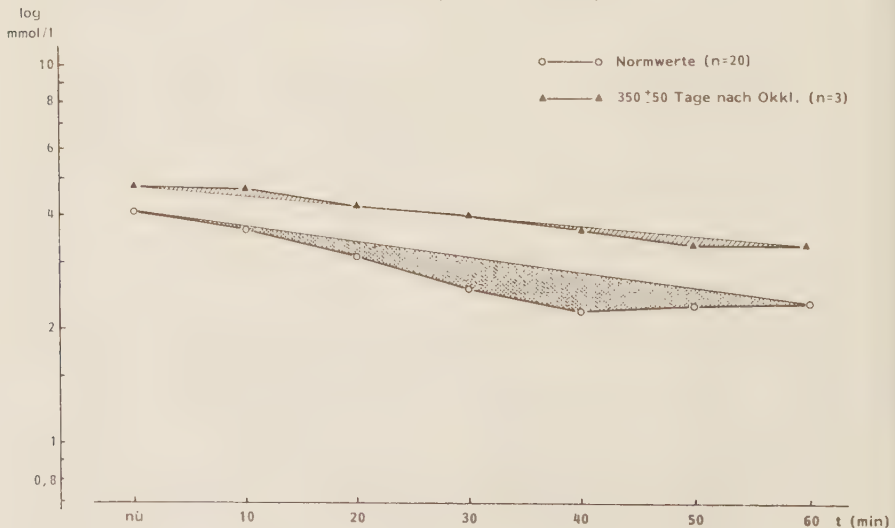


Abb.22: Serum-Glukose in mMol/l beim i.v.Tolbutamidtest in der Auswertung nach LANGE und KNICK

rerseits der T-Wert von -0.2 nur noch eine geringe Negativität besitzt und damit erheblich von dem T-Wert der Normtiere ($T = -2.0$) unterschieden ist.

Dies unterstützt noch einmal das quasi gleichlautende Ergebnis des Auswerteverfahrens von UNGER u. MADISON (106), daß am 350. Tag post occlusionem auf einen gezielten B-Zellen-Stimulus zu wenig Insulin ausgeschüttet wird gegenüber den Normtieren, während die Basalsekretion der B-Zellen noch eine normoglykämische Stoffwechsellage gewährleistet. Erst bei hohen Anforderungen - wie hier durch die Stimulation mit Tolbutamid - ist die Drüse nicht mehr in der Lage, quantitativ soviel Insulin zu liefern wie das gesunde Pankreas.

In diesem Zusammenhang gewinnt eine Untersuchung von GRABNER (44) Bedeutung: Er hat an einem Kollektiv von 61 chronischen Pankreatitikern geprüft, wie sich Insulin- und Blutzucker-Konzentration unter den Bedingungen einer kombinierten B-Zellen-Stimulation mit Glukose, Glukagon und Tolbutamid verhalten. Obwohl seine Untersuchung mit unserer Studie wegen der massiven Stimulation der B-Zellen gegenüber unserer vergleichsweise schwachen Stimulation durch Glukose nicht direkt komparabel ist, sollen GRABNERS Ergebnisse dennoch hier vorgestellt werden, weil seine Untersuchung in der Tendenz die gleichen Resultate an chronischen Pankreatitikern aufweist wie sie von uns an pankreasgangokkludierten Zwergschweinen erzielt wurden.

Nach GRABNER (44) "reagierte das Inselorgan der Kranken mit einer verzögerten und deutlich eingeschränkten Hormonausschüttung. Darüber hinaus fand sich bei den Patienten das Bild der Sekretionsstarre, die durch nahezu konstante Insulinkonzentrationen zwischen der 35. und 60. Min. des Versuchs charakterisiert war" (44; S.108).

Es wäre in einem längerdauernden Versuch zu klären, ob sich diese Tendenz weiter fortsetzt und verdeutlicht und sich somit nach Pankreasgangblockade mit Prolamin eine ähnliche B-Zellen-Insuffizienz entwickelt wie bei den Patienten mit chronischer Pankreatitis.

5.7 Morphologische Resultate der Pankreasgangokklusion

5.7.1 Makroskopische Befunde

Abb.23 zeigt die makroskopische Beschaffenheit des Pankreas zu verschiedenen Zeiten nach Pankreasgangokklusion. In a) ist das extirpierte gesunde Pankreas (der Korpus- und Schwanzteil) zu sehen (NOR). Man kann deutlich den groben und feineren drüsigen Aufbau des Präparates erkennen. Das Pankreas erscheint locker und weich und von grauer Farbe.

Im Gegensatz dazu zeigt das Präparat in b), das 44 Tage nach PGO entnommen wurde, eine derbe, knollige Oberflächenbeschaffenheit. Die groben Läppchen sind nicht mehr als drüsige Bestandteile des Pankreas auszumachen. Die feineren Läppchen sind völlig verschwunden. Das Präparat imponiert als weißes, sklerosiertes Gewebe. Gegenüber der gesunden Drüse ist dieses Extirpat auf die Hälfte der ursprünglichen Größe geschrumpft.

Abb.23 c) zeigt die Drüse am 365.Tag post occlusionem in situ. Da es sich hier um ein Langzeitbeobachtungstier handelte, wurde darauf verzichtet, die Drüse oder das, was davon übriggeblieben war, gänzlich freizupräparieren. Es wurde nur eine Gewebprobe zur histologischen Aufarbeitung entnommen. Das "ehemalige" Pankreas erscheint hier nur noch als schmaler Strang. Die exokrine Drüse ist völlig degeneriert, an ihre Stelle sind Fettgewebe und Bindegewebe getreten.



a) NOR



b) B 20



c) 1

Abb.23: Makroskopische Veränderungen des Pankreas nach Okklusion des Ductus pancreaticus

5.7.2 Histologische Befunde

Am zweiten Tag nach Pankreasgangokklusion (Abb.24) stellt sich im histologischen Präparat der Gangausguß durch weitgehend amorphes, unterschiedlich stark anfärbbares, eosinophiles Material (Prolamin) dar. Man sieht randständig dicht liegende Granulozyten mit lockerer, zentralwärts abnehmender Granulozyteneinwanderung. In größeren Gängen ist das Epithel zerstört, in kleinen Gangästen befindet sich regressiv verändertes und abgeflachtes, z.T. regeneratorsches, kubisches Epithel. Das Speichelödem erscheint mit lockerer interstitieller Durchsetzung von Monozyten, Histiozyten und Fibroblasten. Granulozyten beginnen in das gangumgebende Parenchym einzuwandern.

Fünf Tage später, am siebenten Tag nach PGO (Abb.25) ist das Gangausgußmaterial zum Teil fragmentiert und randständig resorbiert mit ausgeprägter fibrohistiozytärer Granulationsgewebsreaktion und einigen eingestreuten mehrkernigen Riesenzellen vom Fremdkörpertyp. Herdförmig am Rande finden sich Ansammlungen von Granulozyten bzw. Granulozytentrümmern. Das Gangepithel ist teilweise regeneriert. In kleineren Gängen sind die Resorptionserscheinungen stärker. Zum Teil besteht eine isthmische und azinäre Dyschylie mit Azinusepithelentdifferenzierung, zum Teil existiert noch typisches zylindrisches Azinusepithel mit granuliertem Zytoplasma. Insgesamt ist die Läppchenkonfiguration des exokrinen Parenchyms erhalten. Lockere intralobuläre, etwas stärkere interlobuläre und weitgehend periduktale Fibrose und schütterere interstitielle Infiltrate aus Rundzellen und Histiozyten. Es finden sich endokrine Inseln mit Kapillarerweiterung bei intakt erscheinenden endokrinen Zellen.

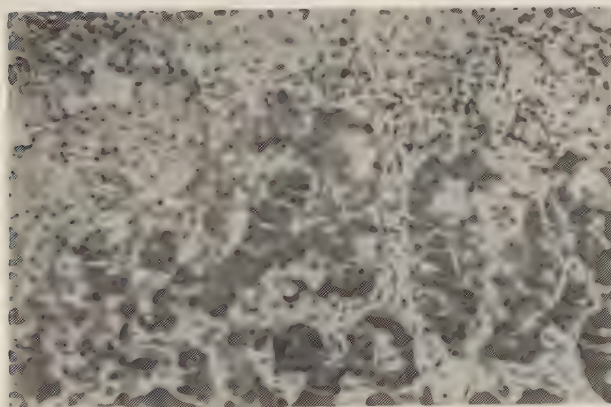
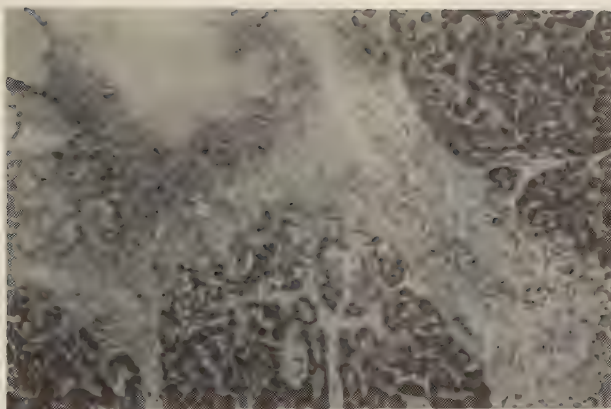
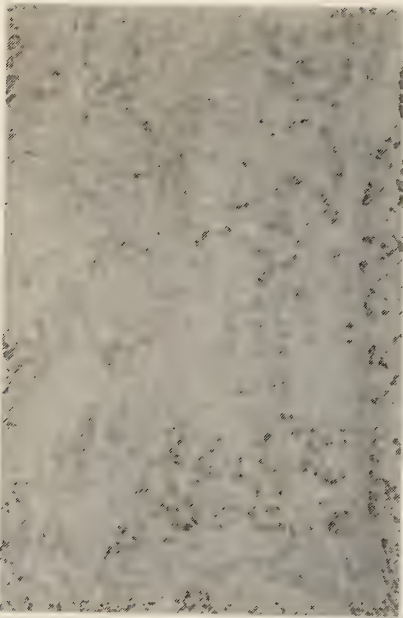
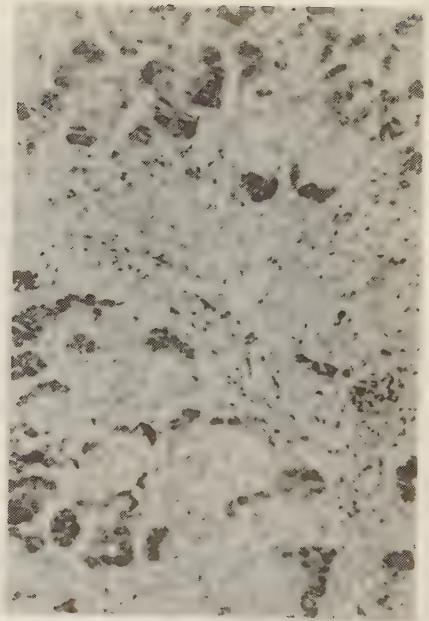


Abb.24: B5, 2 Tage nach Pankreasgangokklusion,
Pankreas, Dünnschicht

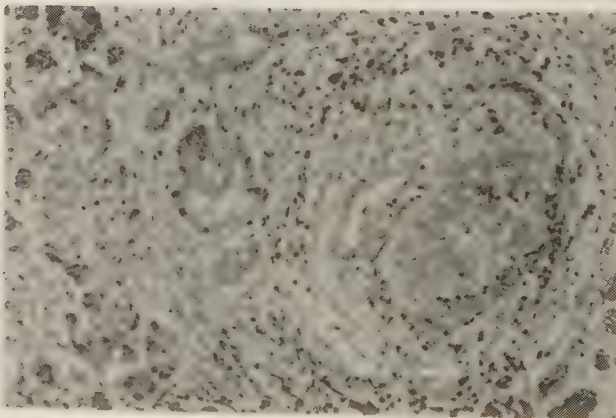
- a) Gangverschuß, Speichelödem; Hämatoxylin-Eosin,
Originalvergrößerung x 6.3
- b) Dyschylie, regressive Veränderung des exkret.Parenchyms;
Hämatoxylin-Eosin, Originalvergrößerung x 16



a)



b)



c)

Abb.25: B37, 7 Tage nach PGO, Pankreas, Dünnschnitt, v.Gieson

- a) Dyschylie; Originalvergrößerung x 6.3
- b) Dyschylie, Fibrose; Originalvergrößerung x 16
- c) Gangverschluß, Teilresorption. Dyschylie; Originalvergrößerung x 16

Am 24.Tag nach PGO (Abb.26) erscheinen Gänge mit Detritus, Zelltrümmern und noch intakten Granulozyten, bzw. Makrophagen. Ein großer Ausführungsgang ist dabei durch amorphes Ausschwemmmaterial verlegt. Eine periduktale Manschette besteht aus zellreichem und kollagenfaserhaltigem Bindegewebe mit lockerer lymphoplasmazellulärer Infiltration. Es findet sich eine intralobuläre und interlobuläre Fibrose, letztere mit Kollagenfasergehalt. Bei noch ungefähr erhaltener Läppchenmodellierung des exokrinen Parenchyms sieht man eine entdifferenzierende Atrophie und zum Teil Vakuolisierung der Azinusepithelien.

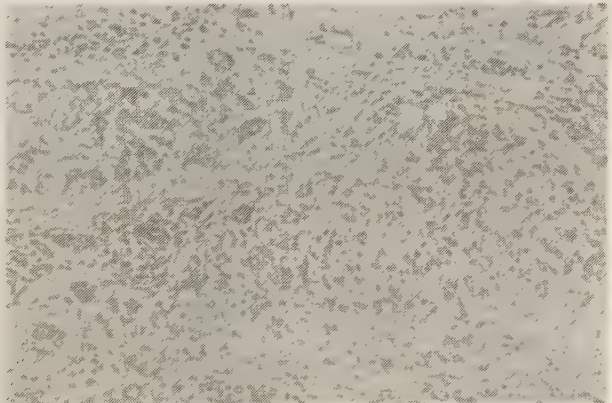
Abb.26: B 21, 24 Tage nach PGO, Pankreas, Dünnschnitt

a) Pankreasatrophie, v.Gieson, Originalvergrößerung x 2.5



Abb.26

b) Pankreasfibrose, Hämatoxylin-Eosin, Original-Vergrößerung x 16



Nach ca. vier Wochen sind die Atrophie und Schrumpfung des exokrinen Parenchyms fortgeschritten mit Lipomatose und Fibrose (Abb.27: 29.Tag). Hier zeigen sich in den erkennbaren verkleinerten Läppchen zahlreiche kleine Inselzellkomplexe. Die Gänge sind mit noch darin erkennbarem, bis auf 33% bis 50% resorbiertem Ausgußmaterial und breitem umgebendem Saum fibrohistiozytären Granulationsgewebes zu sehen (Abb.28 und 29 : 30.Tag), dieses teilweise epitheloidzellig und mit einigen Riesenzellen vom Fremdkörpertyp. Außen umgebend ein dichtes Rundzellinfiltrat. Man erkennt weiterhin die Atrophie des exokrinen Parenchyms mit Azinus-epithelentdifferenzierung, periazinärer Fibrose und zum Teil erweiterten Endstücken mit azinärer und isthmischer Dyschylie.

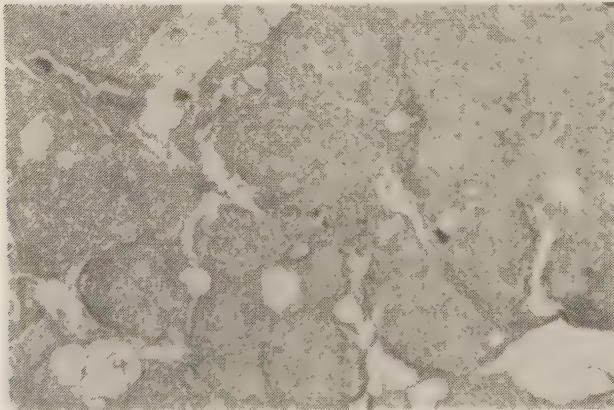


Abb.27: Atrophie, Lipomatose, Fibrose, Inselzellkomplexe; B 8, 29 Tage nach PGO, Pankreas. Dünnschnitt, Aldehyd-Fuchsin, Originalvergrößerung x 2.5



Abb.28: Teilresorbiertes Ausgußmaterial, Azinusepithel-
entdifferenzierung; B 9, 30 Tage nach PGO,
Pankreas, Dünnschnitt, Hämatoxylin-Eosin,
Originalvergrößerung x 2.5

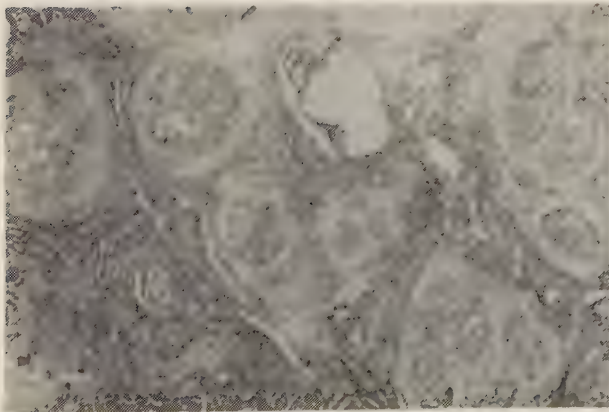


Abb.29: Atrophie des exokrinen Parenchyms, periazinäre
Fibrose; B 9, 30 Tage nach PGO, Pankreas, Dün-
nschnitt, v.Gieson; Originalvergrößerung x 6.3

Nach ca. sieben Wochen (Abb.30: 46.Tag) sehe wir eine weitgehende Schrumpfung der Drüse mit entdifferenzierender Parenchymatrophie und eine Fibrose mit periduktaler und interlobulärer Faservermehrung und auch nachweisbaren periazinären Kollagenfasern. Einzelne Inseln mit Hyperplasie der Inselzellen sind zu erkennen.

In der zehnten Woche (Abb.31: 66.Tag) wird eine ausgeprägte entdifferenzierende Atrophie des exokrinen Parenchyms mit interstitieller Fibrose, interlobulär als breite Kollagenfaserzüge mit zum Teil lockeren Rundzellinfiltraten, sichtbar. Es existieren eine intralobuläre periazinäre Fibrose und zum Teil Elastose. Im Parenchym gibt es einige verstreute Inseln mit weitgehend intakt erscheinendem Zellgut. Ein Jahr nach PGO (Abb.32) sieht man im Fettgewebe lediglich kleine einzelne endokrine Zellkomplexe oder etwas größere Inseln, bzw. kleine versprengte Zellgruppen, die von Bindegewebe und teilweise einigen lockeren lymphohistiozytären Infiltraten umgeben sind.

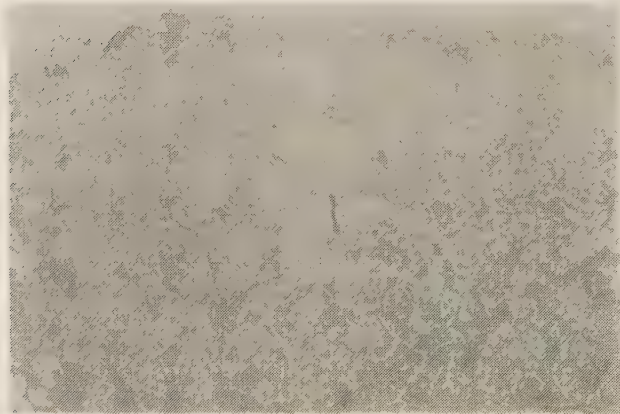


Abb.30: Inselzellhyperplasie; B 22, 46 Tage nach PGO, Pankreas, Dünnschicht, Hämatoxylin-Eosin, Originalvergrößerung x 3.5

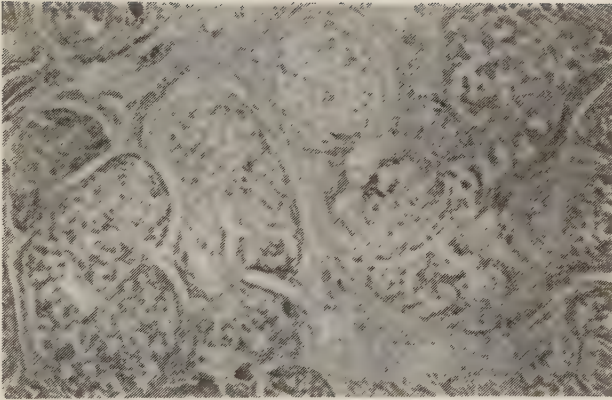


Abb.31: Atrophie des exokrinen Parenchyms,
interstitielle Fibrose, intakte Inselzell-
komplexe; B 2, 66 Tage nach PGO, Pankreas,
Dünnschnitt, Aldehyd-Fuchsin,
Originalvergrößerung x 6.3

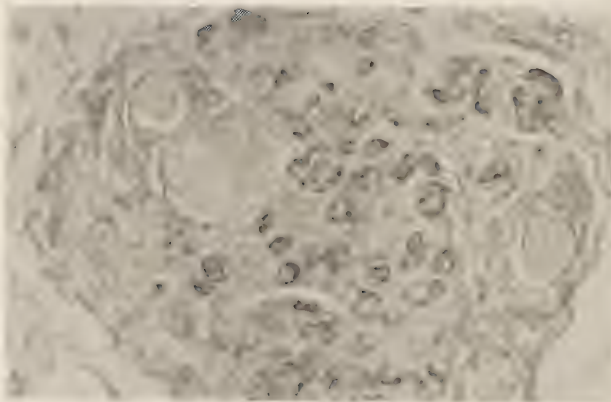


Abb.32: B 1, 365 Tage nach PGO, Pankreas, Dünnschnitt, Aldehyd-Fuchsin

- a) Ausgeprägte Atrophie des exokrinen Parenchyms und Lipomatose; Originalvergrößerung x 2.5
- b) Inselzellkomplex ohne exokrines Parenchym; Originalvergrößerung x 16

Kurz zusammengefaßt stellen sich die morphologischen Befunde folgendermaßen dar:

1. Veränderungen des Gangsystems

Durch das Prolamin wird das gesamte Gangsystem bis in die kleinsten Seitenäste ausgefüllt. Histologisch ist die Substanz als eosinophile amorphe Masse nachweisbar. Die auskleidende Zylinderepitheltapete des Gangsystems wird durch die Füllung zunächst zerstört. Am zweiten Tag (s. Abb. 24, S. 89) beginnt vom Rand her eine leukozytäre Abraumreaktion der injizierten Substanz, die der lamina propria eng anliegt. Am siebenten Tag ist das Gangausgußmaterial granulozytär durchsetzt, zum Teil fragmentiert und randständig resorbiert (Abb. 25 c, S. 90). Vier Wochen später sind bis zu 50% der Füllungsmasse resorbiert (Abb. 28, S. 93). Parallel zur Lyse der Aminosäurelösung geht die Regeneration des Gangepithels. Die Pankreasausführungsgänge sind nie dilatiert.

2. Veränderungen im Interstitium

Inter- und intralobulär ist bis zum siebenten Versuchstag ein Speichelödem nachweisbar (Abb. 24 und 25, S. 89 und 90), das ab dem siebenten Tag kontinuierlich bindegewebig organisiert wird. Fibroblasten erscheinen in dem Speichelödem schon am zweiten Tag. Die bindegewebige Organisation resultiert in einer interstitiellen Fibrose, die zuerst locker strukturiert ist (Abb. 25 b, S. 90), im weiteren Verlauf immer kompakter wird und nach 24 Tagen (Abb. 26, S. 91) in eine feste kollagenreiche Sklerose übergeht. Gleichzeitig wird am 29. Tag (Abb. 27, S. 92) eine Lipomatose sichtbar, die bis zum 365. Tag sich kontinuierlich fortentwickelt und dann einen erheblichen Anteil an der Drüse ausmacht.

3. Veränderungen des Parenchyms

Simultan zu der Vernarbung im Interstitium entwickelt sich die Atrophie des exkretorischen Parenchyms. Die frühe Versuchsphase zeigt zunächst nur einen Verlust der azinären Zymogengranula, später dann eine Vakuolisierung (Abb.26, S.91) und einen Zerfall der Azinozyten. Trpytische Nekrosen treten nicht auf. 24 Tage nach PGO ist die Atrophie des exkretorischen Parenchyms deutlich vorangeschritten. Beim Versuchstier B9 fanden wir am 30.Tag erweiterte Endstücke mit azinärer und isthmischer Dyschylie (Abb.28 und 29, S. 93). Gleichzeitig mit der Atrophie der Azini schreitet der bindegewebige Ersatz des Drüsenparenchyms voran. Nach ca. 60 Tagen (Abb.31, S.95) ist der Parenchymuntergang nahezu total und wird bis zum 365.Tag (Abb.30, S.94) nicht mehr regeneriert.

Die Langerhans'schen Inseln sind in den ersten sieben Tagen post occlusionem durch das Speichelödem leicht komprimiert und später narbig ummauert (Abb.31 und 32, S.95 und 96), jedoch präsentieren sich die zellulären Bestandteile der Inseln als lichtmikroskopisch intakt (Abb.25, 31, 32, S.90, 94 und 95). Versuchstier B 22 zeigte 46 Tage nach PGO eine Hyperplasie der Inselzellen (Abb.30, S.94).

Unsere histologischen Befunde entsprechen im wesentlichen denen von GEBHARDT und STOLTE (36). Lediglich die schnelle Rekanalisierung und Reepithelialisierung, die von den beiden Autoren schon am elften Tag nach Versuchsbeginn als vollständig beschrieben wurden, konnten von uns nicht bestätigt werden. Wir fanden vereinzelt noch in der vierten Woche Gänge, die zu 50% mit Ausgußmaterial verlegt waren. Jedoch scheint dieses Faktum nicht von entscheidender Bedeutung für die erstrebte Sklerosierung des Pankreas zu sein. Die von uns gefundene Dilatation der Azinuslumina beim Versuchs-

tier B 9 wurde von GEBHARDT et al. bei keinem Tier gefunden. Wir vermuten, daß bei diesem Tier das Prolamin nicht bis zu den Azinusepithelien gepreßt worden war und ein größerer Gang eventuell durch granulozytär durchsetzte Promalinreste verlegt war, so daß es in diesem Fall in einem sehr kleinen Bereich der Drüse zu einem Stau von Pankreassaft gekommen ist. All das hatte keinen wesentlichen Einfluß auf das Resultat, die Sklerosierung der Drüse.

6. RESÜMIERENDE BEURTEILUNG

Das wesentliche Ziel der chirurgischen Therapie der chronischen Pankreatitis ist die Schmerz- und Rezidivfreiheit. Dies wird heutzutage in erster Linie durch Resektionsverfahren erreicht. So wurde in den letzten Jahren die chirurgische Therapie der chronischen Pankreatitis immer radikaler, der Trend ging mehr und mehr zur subtotalen und totalen Pankreatektomie (31, 62, 100). Die totale Pankreatektomie bei der chronischen Pankreatitis ist jedoch mit einer erheblichen frühen Operationsletalität von ca. 20% belastet (33, 36). Zusätzlich verstirbt ein Teil der Patienten nach Klinikentlassung im hypoglykämischen Schock oder diabetischen Koma (36).

Ein so schlechtes Behandlungsergebnis zwingt zur Suche nach einer weniger eingreifenden Therapie. Schonender sollte das Behandlungsverfahren auch deshalb sein, weil die durch die chronische Pankreatitis ausgelösten Schmerzen mit zunehmender exokriner Insuffizienz der Bauchspeicheldrüse per se kontinuierlich zurückgehen (2, 3).

Dieser Prozeß des "Ausbrennens" der chronischen Pankreatitis währt durchschnittlich zehn Jahre. In Nachahmung zu diesem natürlichen Verlauf der Krankheit wurde daher eine Methode zu entwickeln versucht, die dieses "Ausbrennen" der begonnenen Erkrankung ohne Induktion einer akuten Pankreatitis oder Zerstörung der Langerhans'schen Inseln akzeleriert.

Tierexperimentelle Studien haben gezeigt, daß die Unterbindung des Pankreasganges über ein anfängliches Speichelödem und eine nachfolgende Ödem-Fibrose zu einer totalen Atrophie und zum bindegewebigen Ersatz des exkretorischen Pankenchyms führt, während die Langerhans'schen Inseln erhalten bleiben (7, 40, 82, 85). Allerdings fanden EDSTRÖM (27), IDEZUKI (55) und AMBROMOVAGE (1) bei verschiedenen

Tierarten zwischen sechs Wochen und fünf Monaten nach Versuchsbeginn erhöhte Nüchternblutzuckerwerte und pathologische Glukosetoleranzteste.

HEPTNER (48), IDEZUKI (55) und AMBROMOVAGE (1) fanden außerdem erniedrigte zirkulierende Insulinlevel, AMBROMOVAGE (1) zusätzlich eine unternormale Serum-Insulinantwort auf die orale Glukosebelastung. VERSCHOOR (108) und BREKKE (15) fanden nach Gangligatur keinen Hinweis auf eine Diabetesentwicklung.

HOFFMANN et al. (51, 52) haben versucht, diese tierexperimentellen Befunde für die Therapie der chronischen Pankreatitis nutzbar zu machen und berichten über gute klinische Ergebnisse nach Umstechung des Ductus wirsungianus im Papillenbereich. Dieser Gangverschluß ist jedoch mit einer Reihe von Nachteilen und Risiken behaftet:

1. Das Übersehen eines D.santorini und einer kleinen Papilla vateri führt zum Mißerfolg der Operation und unter Umständen zur Provokation einer akuten Pankreatitis.
2. Durch Aufstau des Bauchspeichels vor der Ligatur können Sekundärkomplikationen der chronischen Pankreatitis wie zum Beispiel Pseudozysten induziert oder verstärkt werden.
3. Eine Insuffizienz der Ligatur kann sich entwickeln.
4. Bei bakterieller Besiedlung des Gangsystems besteht die Gefahr einer abszedierenden Pankreatitis.

Viele dieser Nachteile gelten auch für die von LITTLE (68) angegebene Okklusion des Pankreasganges mit Bucrylat. Da dieses Kunstharz in Sekundenschnelle aushärtet, so daß nur ein Teil des Hauptganges verschlossen wird, sehen wir

in dieser Methode nur eine Modifikation des Nahtver-
schlusses.

Das Prolamin ist mit Röntgenkontrastmittel versetzt und kann unter Bildwandlerkontrolle injiziert werden. Es härtet so langsam aus, daß der gesamte Gangbaum bis an die Azini heran gefüllt werden kann. Die alkoholische Aminosäurelösung ist kein Fremdkörper und wird im Gangsystem leukozytär abgebaut.

Eine Inaktivierung der Pankreasfermente durch das Prolamin ist nicht nachzuweisen. Das Ausbleiben einer akuten Pankreatitis läßt sich wahrscheinlich durch die vollständige Füllung des Gangsystems bis in die feinsten Seitenäste erklären: Der Raum, in den die Azinusepithelien ihr Sekret abgeben können, wird im Gegensatz zur Ligatur schlagartig obliteriert. Dadurch existiert kein Totraum mehr, in den hinein noch eine Zeit lang sezerniert werden könnte, der Speichelfluß wird am Ort des Entstehens konsequent gestoppt. Die potentielle Gefahr der Aktivierung aufgestauten Speichels wird somit geringer.

Unsere morphologischen Befunde sprechen für diese Erklärungsmöglichkeit: Nach Füllung des D.pancreaticus mit Prolamin ist das Speichelödem geringer ausgeprägt als nach Gangligatur. Während bei der Unterbindung die Gänge und Azini zunächst weit werden und Speichelmassen enthalten (7), stießen wir nur in einem Fall auf einen derartigen Befund.

Daß die ödematöse Aufquellung der Bauchspeicheldrüse in unserem Versuch geringer ausgeprägt ist als bei der Gangunterbindung oder dem Kunstharzverschluß, läßt sich aus den Lipase- und α -Amylasewerten im Serum ableiten: Während in unserem Versuch die Amylasewerte vom ersten bis vierten postoperativen Tag nur auf das Vierfache der Norm anstie-

gen - darin stimmen wir mit GEBHARDT und STOLTE (36) überein- fanden LITTLE et al. (68) einen achtfachen Anstieg.

Histologisch ist ab dem zweiten Tag post occlusionem eine leukozytäre Abräumreaktion der injizierten Substanz zu sehen. Am siebenten Tag ist das Prolamin granulozytär durchsetzt, und in der vierten Woche sind bis zu 50% der Füllungs- masse resorbiert. GEBHARDT und STOLTE (36) berichten demgegenüber, daß die Rekanalisierung des Gangsystems in ihrem Versuch schon ab dem elften Tag nach Versuchsbeginn vollständig war.

Ab dem siebenten Tag p.o. beginnt eine kontinuierlich sich entwickelnde Atrophie des Parenchyms und bindegewebige Organisation des Interstitiums. Nach ca. 60 Tagen ist das Parenchym nahezu vollständig untergegangen. Ein Jahr nach Okklusion haben wir eine vollständig sklerosierte und lipomatöse Drüse mit intakt erscheinenden Langerhans'schen Inseln.

Nach Pankreasgangligatur kommt es - wie oben erwähnt - in einigen Tierversuchen zur Verschlechterung der Glukosetoleranz und des Nüchternblutzuckers (EDSTRÖM (27); IDEZIKU (55); AMBROMOVAGE (1)), zur Erniedrigung der zirkulierenden Plasmainsulinaktivität (HEPTNER (48); IDEZUKI (55); AMBROMOVAGE (1)) und zur unternormalen Serum-Insulinantwort auf die orale Glukosebelastung (AMBROMOVAGE (1)).

Dem stehen die Untersuchungen von BREKKE (15) und REIS (88) entgegen, die nach Gangligatur im Langzeitversuch keine pathologischen Serumglukosekonzentrationen oder Seruminsulinaktivitäten nach i.v.Glukosegabe messen konnten.

Nachdem GEBHARDT und STOLTE (36) 1978 zum ersten Mal eine Pankreasgangokklusion mit Prolamin an 27 Hunden durchge-

führt und im Zeitraum bis zu 101 Tagen keine Nüchternblutzuckerschwankungen registriert hatten, bestand die Hoffnung, daß durch diese neuartige Substanz ein "Ausbrennen" des Pankreas ohne gleichzeitige Einschränkung der B-Zell-Funktion erreicht werden könne. So fanden auch WAYAND et al. (113) 1980 beim Hausschwein innerhalb von 119 Tagen nach Okklusion des D.pancreaticus keine Diabetes-Entwicklung. NEIDHARDT (81) hingegen stellte im gleichen Jahr bei 27 Ratten schon am 13.Tag post occlusionem eine mäßig eingeschränkte Glukosetoleranz und eine Verringerung des Serum-Insulins fest.

Unsere Untersuchungen ergaben hinsichtlich der Stoffwechselfunktion des okkludierten Pankreas folgendes:

1. Die Glukosekonzentrationen beim i.v.Glukosetoleranztest liegen in der Frühphase des Versuchs sicher im Normbereich und zeigen innerhalb eines Jahres noch keine signifikante Abweichung von der Norm. Auch die Berechnung der Assimilationskonstanten k zeigt zu keiner Zeit des Versuchs eine signifikante Abweichung von der Norm.
2. Die Messungen der Serum-Glukose beim i.v.Tolbutamidtest ergaben bei verschiedenen Auswerteverfahren, daß in der Frühphase nach Pankreasgangokklusion der Serum-Glukoseabfall deutlich im Normbereich liegt, während nach einem Jahr - bei normoglykämischen Nüchternwerten - der bei diesem Test geforderte Serum-Glukoseabfall nicht mehr der Norm entspricht, mithin auf den gezielten Stimulus Tolbutamid zu wenig Insulin ausgeschüttet wird gegenüber den Normtieren.

Aufgrund dieser Ergebnisse kann u.E. nicht mehr einfach davon ausgegangen werden, daß die Pankreasgangblockade im Gegensatz zur Pankreasgangligatur keine Funktionsbeeinträchtigung der B-Zellen des Pankreas mit sich bringt* . GEBHARDT und STOLTE (36) selbst hielten den Beobachtungszeitraum von 101 Tagen für zu kurz, um das feststellen zu können. Gerade die Tendenz der Drüse erst ein Jahr nach Okklusion - wie in unserem Experiment - mit Glukosekonzentrationen und Insulinaktivitäten auf die i.v.Glukosestimulation zu reagieren, die gerade an der Untergrenze der Norm liegen, zeigt, daß der Untersuchungszeitraum noch weiter gesteckt werden muß, um hier endgültige Aussagen machen zu können .

* (vgl.: U.WATERMANN, H.V.ZÜHLKE, R.HÄRING, J.KONRADT: Endokrine Funktion des Pankreas nach Pankreasgangokklusion. 129.Tagung der Vereinigung Nordwestdeutscher Chirurgen in Hildesheim, 3.-5.6.1982).

7. LITERATURVERZEICHNIS

1. AMBROMOVAGE, A.M., I.W. PAIRENT, J.M. HOWARD
Pancreatic exocrine insufficiency; the effects of
longterm pancreatic duct ligation on serum insulin
levels and glucose metabolism in the dog.
Ann.Surg. 117 (1973), 338
2. AMMAN, R.
Die chronische Pankreatitis.
Dtsch.med.Wschr. 95 (1970), 1
3. AMMAN, R., A. AKOVBIANTZ, P. DEYHLE, P. HAHNLOSER,
F. LARGIADÈR, J. WELLAUER
Diagnose und Therapie der chronischen Pankreatitis.
Dtsch.med.Wschr. 99 (1974), 2057
4. AMMAN, R.
Langzeitverlauf und Therapie der chronisch-rezi-
divierenden Pankreatitis.
Internist 20 (1979), 392
5. BANTING, F.G., C.H. BEST
Internal secretion of the pancreas.
J.Lab.clin.Med. 7 (1922), 251
6. BARTELHEIMER, H., J. KÜHNAU jr., K. LORENTZ
Stoffwechsel.
In: Bartelheimer, H. (Hrsg.): Klinische Funktions-
diagnostik, Stuttgart 1973, 129
7. BECKER, V., J. SCHÄFER
Die Bedeutung des Speichelödems für die Pankreas-
atrophie nach experimenteller Gangunterbindung.
Virchow Arch. 330 (1957), 243

8. BECKER,V.
Pathogenese und pathologische Anatomie der
chronischen Pankreatitis.
Schweiz.med.Wschr. 100 (1970), 1194
9. BECKER,V.
Die akute und chronische Pankreatitis.
Pathologische Anatomie.
In: Kremer,K. (Wissenschaftl.Ltg.): Symposium
akute und chronische Pankreatitis. Melsungen 1978, 9
10. BECKER,V.
Pathologische Anatomie der akuten und chronischen
Pankreatitis.
In: Häring,R. (Hrsg.): Die Chirurgie der akuten
und chronischen Pankreatitis, Bad Oeynhausen 1980, 19
11. BEGLINGER,R., M.BECKER, E.EGGENBERGER, C.LOMBARD
Das Göttinger Miniaturschwein als Versuchstier.
Res.exp.Med. 165 (1975), 251
12. BLOOM,W., W.Don FAWCETT
Histology.
Philadelphia 1975, 726
13. BODNER,E.
Die akute und chronische Pankreatitis:
Prä- und intraoperative Diagnostik.
in: Kremer,K. (Wissenschaftl.Ltg.): Symposium akute
und chronische Pankreatitis, Melsungen 1978, 21
14. BREITBACH,A.
Nomographische Bestimmung der Assimilationskonstanten k
nach CONARD bei intravenöser Glucosebelastung.
Diabetologia 4 (1968), 167
15. BREKKE,I.B.
Endokrine Pankreasfunktion nach Pankreasgang-
Okklusion bei der Ratte.
in: Gebhardt,Ch. u.M.Stolte (Hrsg.): Pankreas-
gangokklusion.
Baden-Baden 1980, 29

16. BÜCHELER, E., W. HUPE, H. KLOSTERHALFEN, E. ALTENÄHR,
W. ERBE
Neue Substanz zur therapeutischen Embolisation von
Nierentumoren.
Fortschr. Röntgenstr. 128 (1978), 599
17. CANNON, J. A.
Experience with ligation of the pancreatic ducts in
the treatment of chronic relapsing pancreatitis.
Am. J. Surg. 90 (1955), 266
18. CREMER, B., K. BECK
Pankreasoperationen.
in: Forell, M. M. (Hrsg.): Pankreas, Handbuch der
inneren Medizin. 3. Bd., Teil 6,
Berlin 1976, 1107
19. CREUTZFELDT, W., H. FEHR, H. SCHMIDT
Verlaufsbeobachtungen und diagnostische Verfahren
bei der chronisch-rezidivierenden und chronischen
Pankreatitis.
Schweiz. med. Wschr. 100 (1970), 1180
20. CREUTZFELDT, W., J. KÖBBERLING
Kohlenhydratstoffwechsel.
in: Hollmann, S. (Hrsg.): Biochemische Befunde in der
Differentialdiagnose innerer Krankheiten.
Stuttgart 1975, 129
21. DAHLKE, H.
Die Geschichte des Ethibloc^R Okklusionsgel.
in: Gebhardt, Ch. u. M. Stolte (Hrsg.): Pankreas-
gangokklusion.
Baden-Baden 1980, 1
22. DULCE, H.-J.
Klinisch-chemische Diagnostik.
München 1973

23. DUMONT, A.E., A.B. MARTELLI
Pathogenesis of pancreatic edema following exocrine duct obstruction.
Ann-Surg. 168 (1968), 302

24. DuVAL, M.K. jr.
Caudal Pancreatico-jejunostomy for Chronic Relapsing Pancreatitis.
Ann.Surg. 140 (1954), 775

25. EDER, M., P. GEDICK
Lehrbuch der allgemeinen Pathologie und der pathologischen Anatomie.
Berlin 1975

26. EDLUND, Y.
The etiology and pathogenesis of acute pancreatitis.
Schweiz.med.Wschr. 100 (1970), 1174

27. EDSTRÖM, C., St. FALKMER
Pancreatic morphology and blood glucose level in rats at various intervals after duct ligation.
Virchows Arch. Abt.A.Path.Anat. 345 (1968), 139

28. FELDMAN, J.M.
Species variation in the islets of Langerhans.
Diabetologia 16 (1979), 1

29. FORELL, M.M. (Hrsg.)
Pankreas
in: Schwiegk, H. (Hrsg.): Handbuch der inneren Medizin, 3.Bd., Teil 6,
Berlin 1976

30. FRIEDRICH, G.
Schweine als Versuchstiere in der humanmedizinischen Forschung.
Dtsch.Gesundheits-Wesen 23 (1968), 1143

31. GALL,F., O.STADELMANN
Operative Behandlung der chronischen Pankreatitis.
Fortschr.Med. 95 (1977), 1023
32. GALL,F., Ch.GEBHARDT
Ein neues Konzept in der Chirurgie der chronischen
Pankreatitis.
Dtsch.med.Wschr. 28 (1979), 1003
33. GALL,F.
Vorwort zu "Pankreasgangokklusion" von
Gebhardt Ch. und M.Stolte.
Baden-Baden 1980
34. GALL,F., E.MÜHE, Ch.GEBHARDT
Results of partial and total pancreaticoduodenectomy
in 117 patients with chronic pancreatitis.
World J.Surg. 5 (1981), 269
35. GEBHARDT,Ch., M.STOLTE
Die Ausschaltung des exkretorischen Pankreasparen-
chyms durch intraductale Injektion einer schnellhärten-
den Aminosäurelösung.
Chirurg 49 (1978), 428
36. GEBHARDT,Ch., M.STOLTE
Pankreasgang-Okclusion durch Injektion einer
schnellhärtenden Aminosäurelösung.
Langenbecks Arch.Chir. 346 (1978), 149
37. GEBHARDT,Ch., F.P.GALL, M.STOLTE
Pankreasgangokklusion: Chirurgische Anwendung.
in: Gebhardt,Ch., M.Stolte: Pankreasgangokklusion.
Baden-Baden 1980, 49
38. GEBHARDT,Ch., M.STOLTE (Hrsg.)
Pankreasgangokklusion.
Baden-Baden 1980

39. GEDIK, P.
Pankreas.
in: Eder, M., P. Gedik: Lehrbuch der allgemeinen Pathologie und der pathologischen Anatomie.
Berlin 1975, 548
40. GIBBS, G.E., A.V. IVY
Early histological changes following obstruction of pancreatic ducts in dogs in correlation with serum amylase.
Proc. Soc. exp. Biol. Med. 77 (1951), 251
41. GOEBELL, H., J. HOTZ
Die Ätiologie der akuten Pankreatitis.
in: Forell, M.M. (Hrsg.): Pankreas, Handbuch der inneren Medizin, 3. Bd., Teil 6,
Berlin 1976, 615 ff.
42. GOEBELL, H.
Ätiologie und Pathogenese der akuten und chronischen Pankreatitis.
in: Häring, R. (Hrsg.): Die Chirurgie der akuten und chronischen Pankreatitis.
Bad Oeynhausen 1980, 11
43. GOULD, L.K., A.J. CARLSON
Further studies on the relation of the pancreas to the serum and lymph diastases.
Amer. J. Physiol. 29 (1911), 165
44. GRABNER, W.
Insulinreserven bei chronischer Pankreatitis.
in: Recke, V. (Hrsg.): Gastroenterologie und Stoffwechsel,
Stuttgart 1974, 106
45. HALES, C.N., P.J. RANDLE
Immunoassay of insulin using a two-antibody system.
Biochem. J. 88 (1963), 137

46. HÄRING, R. (Hrsg.)
Die Chirurgie der akuten und chronischen Pankreatitis.
Bad Oeynhausen 1980
47. HARPER, H.A., G.LÖFFLER, P.E.PETRIDES, L.WEISS
Physiologische Chemie.
Berlin 1975
48. HEPTNER, W., H.P.NEUBAUER, R.SCHLEYERBACH
Glucose tolerance and insulin secretion in
rabbits and dogs after ligation of the pancreatic
ducts.
Diabetologia 10 (1974), 193
49. HINZ, M., N.KATSILAMBROS, B.SCHWEITZER, S.RAPTIS,
E.F.PFEIFFER
The role of the exocrine pancreas in the stimulation
of insulin secretion by intestinal hormones.
Diabetologia 7 (1971), 1
50. HOFFMANN, E., J.USMIANI, Ch.GEBHARDT
Die Ausschaltung der exokrinen Funktion des Pankreas
als Behandlungskonzept der chronischen Pankreatitis.
Dtsch.med.Wschr. 102 (1977), 392
51. HOFFMANN, E.
Die Ligaturoperation bei chronischer Pankreatitis.
in: Kremer, K. (Wissenschaftl.Ltgs.): Symposium
akute und chronische Pankreatitis.
Melsungen 1978, 69
52. HOFFMANN, E.
Probleme der Gangligatur bei der Behandlung der
chronischen Pankreatitis.
in: Gebhardt, Ch. u.M.Stolte: Pankreasgangokklusion,
Baden-Baden 1980, 56

53. HOLLENDER, L.F.
Chronische Pankreatitis.
Dtsch.med.Wschr. 102 (1977), 546
54. HOLLMANN, S., R.SCHOEN, H.SÜDHOF (Hrsg.)
Biochemische Befunde in der Differentialdiagnose
innerer Krankheiten.
Stuttgart 1975
55. IDEZUKI, Y., F.C.GOETZ, R.C.LILLEHEI
Late effect of pancreatic duct ligation on beta
cell function.
Am.J.Surg. 117 (1969), 33
56. KALICH, J., K.KRUMBACHER, B.RUF
Über die Erfahrungen bei Zucht und Haltung sowie
einige physiologische Daten des Hanford-Miniatur-
schweins.
Z.ges.exp.Med. 145 (1968), 312
57. KALK, W.J., A.I.VINIK, S.BANK, P.KELLER, W.P.U.JACKSON
Selective loss of beta cell response to glucose in
chronic pancreatitis.
Horm.Metab.Res. 6 (1974), 95
58. KALK, W.J., A.I.VINIK, W.P.U.JACKSON, S.BANK
Insulin secretion and pancreatic exocrine function
in patient with chronic pancreatitis.
Diabetologia 16 (1979), 355
59. KONOK, G.P., A.G.THOMPSON
Pancreatic ductal mucosa as a protective barrier
in the pathogenesis of pancreatitis.
Am.J.Surg. 117 (1969), 18
60. KREMER, K. (Wissenschaftl.Ltg.)
Symposium akute und chronische Pankreatitis.
Braun/Melsungen 1978

61. KÜHNER, W., A. WALDTHALER, D. HAGEN, R. OTTENJANN
Chronische Pankreatitis, ERCP und Sonographie.
in: Häring, R. (Hrsg.): Die Chirurgie der akuten
und chronischen Pankreatitis.
Bad Oeynhausen 1980, 181
62. KÜMMERLE, F.
Chirurgische Behandlung der akuten und chronischen
Pankreatitis.
in: Kremer, K. (wissenschaftl. Ltg.): Symposium
akute und chronische Pankreatitis.
Melsungen 1978, 43
63. LAND, W., Ch. GEBHARDT, F. P. FGALL, H. WEITZ, M. J. GOKEL,
M. STOLTE
Pancreatic duct obstruction with prolamine solution.
Transplantation Proceedings, Vol. XII, No. 4, Suppl. 2
(1980), 72
64. LANGE, H.-J., B. KNICK
Vermehrte Informationsausnutzung beim Auswerten
des intravenösen Tolbutamidtests.
Klin. Wschr. 43 (1965), 215
65. LANGE, H.-J., B. KNICK
Der indirekte Validitätsnachweis für ein neues Aus-
wertungsverfahren des Tolbutamid-Tests.
Med. Klin. 59 (1964), 1975
66. LEHNERT, P.
Ätiologie und Pathogenese der chronischen Pan-
kreatitis.
Internist 20 (1979), 321
67. LEONHARDT, H.
Histologie, Zytologie und Mikroanatomie
des Menschen.
Stuttgart 1974
68. LITTLE, J. M., C. LAUER, J. HOGG
Pancreatic duct obstruction with an acrylate glue:
An new method for producing pancreatic exocrine
atrophy.
Surgery 81 (1977), 243

69. LITTLE, J.M., M.STEPHEN, J.HOGG
Duct obstruction with an acrylate glue for treatment
of chronic alcoholic pancreatitis.
Lancet II (1979), 557
70. LÖFFLER, G.
Gastrointestinaltrakt
in: Harper, A.H. et al. (Hrsg.): Physiologische
Chemie.
Berlin 1975, 683
71. LYDTIN, H., M.PIEPER, T.KUSUS, K.SCHNELLE, N.ZÖLLNER
Die Implantation von Verweilkatheters in die Vena
portae, die Vena cava, den rechten Vorhof und in den
Magen des Miniaturschweines.
Z.ges.exp.Med. 149 (1969), 279
72. MADDING, G.F., P.A.KENNEDY, B.McLAUGHLIN
Obstruction of the pancreatic duct by ligature in
the treatment of pancreatitis.
Ann.Surg. 165 (1967), 56
73. MADDING, G.F., P.A.KENNEDY
Chronic alcoholic pancreatitis.
Treatment by ductal obstruction.
Am.J.Surg. 125 (1973), 538
74. MANGOLD, G.
Der derzeitige Stand der operativen Behandlung
der chronischen Pankreatitis.
Z.Gastroent. 15 (1977), 76
75. MARSHALL, M., H.LYDTIN, W.KRAWIETZ, R.HAGEN, G.SCHUCKERT,
H.HESS, N.ZÖLLNER
Das Miniaturschwein als Versuchstier in der experi-
mentellen Medizin.
Res.exp.Med. 157 (1972), 300
76. MARSHALL, M.
Intubationsspatel für Miniaturschweine. Erfahrungen
über Operationsletalität bei Intubation.
Zbl.Vet.Med. A 21 (1974), 84

77. MARTIN, C., J.D. CANESCO
Pancreatic calculus.
J. Amer. med. Ass. 135 (1947), 1055
78. MENGE, H.
Taschenwörterbuch der lateinischen und deutschen
Sprache.
Berlin 1969, 263
79. MINKOWSKI, O.
Untersuchungen über den Diabetes mellitus nach
Exstirpation des Pankreas.
Arch. exp. Path. Pharmacol. 31 (1893), 85
80. MOORHOUSE, J.A., G.R. GRAHAME, N.J. ROSEN
Relationship between intravenous glucose tolerance
and the fasting blood glucose level in healthy
and in diabetic subjects.
J. clin. Endocr. Metabol. 24 (1964), 145
81. NEIDHARDT, J., P.O. SCHWILLE, W. ENGELHARDT, Ch. GEBHARDT,
D. SCHOLZ, F.P. GALL
Intravenöse Glucosetoleranz und Inseln-funktion nach
Pankreasgang-Okklusion bei der Ratte.
Chir. Forum (1980), München, 173
82. PAWLOW, S.
Folgen der Unterbindung des Pankreasganges beim
Kaninchen.
Arch. ges. Physiol. 16 (1878), 123
83. PEIPER, H.-J.
Operationsindikation und operative Therapie bei
der chronischen Pankreatitis.
in: Häring, R. (Hrsg.): Die Chirurgie der akuten
und chronischen Pankreatitis.
Bad Oeynhausen 1980, 187
84. PHILIP, J., A. SCHMID
Chronische Pankreatitis - konservative versus
operative Therapie unter prognostischen Aspekten.
Fortschr. Med. 95 (1977), 1875

85. POPPER, H.L., H.H. SORTER
Blood enzymes after ligation of all pancreatic ducts.
Proc. soc. exp. Biol. Med. 48 (1948), 384
86. PUESTOW, C.B., W.J. GILLESBY
Retrograde surgical drainage for chronic relapsing pancreatitis.
Arch. Surg. 76 (1958), 898
87. PUTZKE, H.-P.
Zur Morphologie der akuten und chronischen Pankreatitis.
Z. ges. inn. Med. 34 (1979), 266
88. REIS, H.E., H. DROST, E. HOFFMANN, Ch. GEBHARDT
Verlaufsbeobachtung der stimulierten Insulin- und Glukagonsekretion nach Pankreasgangokklusion durch Ligatur bei chronischer Pankreatitis.
in: Gebhardt, Ch. u. M. Stolte (Hrsg.): Pankreasgangokklusion.
Baden-Baden 1980, 34
89. REITER, J., A. HOFFMEISTER, M. TREDE
Nachbehandlung total-pankreatektomierter Patienten.
in: Häring, R. (Hrsg.): Die Chirurgie der akuten und chronischen Pankreatitis.
Bad Oeynhausen 1980, 255
90. RIECKEN, E.-O.
Funktionsdiagnostik bei chronischer Pankreatitis.
in: Häring, R. (Hrsg.): Die Chirurgie der akuten und chronischen Pankreatitis.
Bad Oeynhausen 1980, 177
91. RUMPF, K.D., R. PICHLMAYR
Die Verdauungsleistung des Restpankreas nach partieller Duodenopankreatektomie.
in: Häring, R. (Hrsg.): Die Chirurgie der akuten und chronischen Pankreatitis.
Bad Oeynhausen 1980, 261

92. SAILER, R.
Die akute und chronische Pankreatitis.
Erfahrungsbericht der Düsseldorfer Chirurgischen
Universitätsklinik.
in: Kremer, K. (wissenschaftl. Ltg.): Symposium akute
und chronische Pankreatitis.
Melsungen 1978, 57
93. SARLES, H., J. SAHEL
Die chronische Pankreatitis.
in: Forell, M.M. (Hrsg.): Pankreas: Handbuch
der inneren Medizin, 3. Bd., Teil 6,
Berlin 1976, 737
94. SIEGENTHALER, W. (Hrsg.)
Klinische Pathophysiologie.
Stuttgart 1973, 142
95. SCHEUNERT, A., A. TRAUTMANN
Lehrbuch der Veterinär-Physiologie,
5. Aufl. Berlin u. Hamburg 1965
96. SCHMIDT, H., W. CREUTZFELD, E. HABERMANN
Phospholipase A- ein möglicherweise entscheidender
Faktor in der Pathogenese der akuten Pankreatitis.
Klin. Wschr. 45 (1967), 163
97. SCHMIDT, H.
Chronische Pankreatitis.
Dtsch. med. Wschr. 102 (1977), 543
98. SCHMIDT, R.F., G. THEWS
Physiologie des Menschen.
Berlin 1976
99. SCHWEMMLE, K.
Operationsindikation und Operationstaktik bei
der chirurgischen Therapie der chronischen Pan-
kreatitis.
Chirurg 45 (1974), 465

100. SCHWEMMLE, K.
Chirurgische Gesichtspunkte bei der Therapie der
chronischen Pankreatitis.
Dtsch.Ärztebl. 73 (1976), 2065
101. SCHWEMMLE, K.
Indikation zur Duodenopankreatektomie.
Dtsch.med.Wschr. 103 (1978), 1391
102. SCHWIEGK, H. (Hrsg.)
Handbuch der inneren Medizin,
3.Bd., Teil 6
Forell, M.M. (Hrsg.): Pankreas,
Berlin 1976
103. STOLTE, M., W.BÜRNER, Ch.GEBHARDT
Tierexperimentell-morphologische Grundlagen
der Pankreasgangokklusion.
in: Gebhardt, Ch. u.M.Stolte (Hrsg.): Pankreas-
gangokklusion.
Baden-Baden 1980, 5
104. STROHMEYER, G., H.GOTTESBÜREN, C.BEHR
Diabetes mellitus bei akuter und chronischer
Pankreatitis.
Dtsch.med.Wschr. 99 (1974), 1481
105. STROHMEYER, G., R.THIEHHAUS
Klinik und Therapie der akuten und chronischen
Pankreatitis.
in: Kremer, K. (wissenschaftl.Ltg.): Symposium
akute und chronische Pankreatitis.
Melsungen 1978, 31
106. UNGER, R.H., L.L.MADISON
A new diagnostic procedure for diabetes mellitus:
evaluation of an intravenous tolbutamide response
test.
Diabetes 7 (1958), 455

107. UNSELM, J., K.DÄMMRICH, H.HOHN, B.OLDIGS, B.RÜHL
Physiologische und morphologische Parameter bei
Göttinger Miniaturschweinen im Vergleich zu den
entsprechenden Werten bei Fleisch- und Fett-
schweinen.
Vet.med.Nachr. 1 (1972), 33
108. VERSCHOOR, L., H.A.M.HULSMANS, J.GRUYL, de, D.L.
WESTBROEK, I.MacDICKEN
Endocrine function of the canine pancreas.
Acta endocr. 80 (1975) 302
109. WALDECK, F.
Funktionen des Magen-Darm-Kanals.
in: Schmidt, R.F., G.Thews: Physiologie des
Menschen,
Berlin 1976, 583
110. WALDEYER, A.
Anatomie des Menschen, Bd.I
Berlin 1979
111. WANKE, M.
Pathogenese und morphologisches Bild akuter
Pankreaserkrankungen.
in: Forell, M.M.(Hrsg.): Pankreas, Handbuch der
inneren Medizin, 3.Bd., Teil 6,
Berlin 1976, 519
112. WARREN, K.W.
Surgical management of chronic relapsing pancreatitis.
Am-J.Surg. 117 (1969), 24
113. WAYAND, W., M.PATTERMAN, W.SCHUR, M.UMLAUFT
Pankreasgangokklusion mit einer Aminosäurelösung
am Hausschwein.
in: Gebhardt Ch., M.Stolte (Hrsg.): Pankreasgang-
okklusion,
Baden-Baden 1980, 13
114. WAYAND, W., M.PATTERMAN, M.UMLAUFT
Transplantation of Ethibloc-occluded pancreas
in pigs.
Transplant.Proc.Vol.XII, No.4, Suppl.2 (1980)

115. WEISS, L., G. LÖFFLER, P. C. PETRIDES
Hormone.
in: Harper, H. A. et al.: Physiologische Chemie
Berlin 1975, 601
116. WYLER, F., M. KÄSLIN, R. HOF, R. BEGLINGER, M. BECKER,
G. STALDER
Das Göttinger Miniaturschwein als Versuchstier.
Res.exp.Med. (Berl.) 175 (1979), 175

Herrn Professor Dr.R. H Ä R I N G danke ich
für die Überlassung der Thematik.

Herrn Dr.Z Ü H L K E danke ich für die wissen-
schaftliche Betreuung.

Für die Unterstützung in Fragen der Histologie
danke ich Herrn Professor Dr.F. N I E D O B I T E K,
Leiter des Instituts für Pathologie im Auguste-Vik-
toria-Krankenhaus und Herrn Dr.G. G R O S S E.

Insbesondere danke ich den beiden Mitarbeiterinnen
im chirurgischen Forschungslabor: Frau J.B Ö H L I N G
und Frau A.P A N H O R S T für ihre permanente hilf-
reiche Präsenz.

Bei Frau Gesche S T E H R möchte ich mich herzlichst
für die einfühlsame Anteilnahme bedanken, die den
Fortschritt der Arbeit wesentlich erleichterte.
Nicht zuletzt gilt mein Dank Frau I. W O L F für
die Niederschrift des Manuskripts.

LEBENS LAUF

03.06.1949 geboren in Dortmund.
 Vater: Dr.med.Antonius Watermann
 Mutter: Ursula Watermann,geb.Riedasch

Frühjahr 1955 1. bis 4.Volksschuljahr an der Kerschen-
- " 1959 steinerschule in Dortmund-Hörde

Frühjahr 1959 5.Volksschuljahr an der Landgrafenschule
- " 1960 in Dortmund

Frühjahr 1960 Sexta bis Oberprima am humanistischen
- 09.05. 1968 Stadtgymnasium Dortmund; Abitur am
 09.05.1968

07.10. 1968 Studium der Naturwissenschaften an der
- 08.04. 1969 Philips-Universität in Marburg/Lahn

16.04. 1969 Studium der Philosophie an der Univer-
- 30.09. 1969 sität München

03.10. 1969 Ableistung des Bundeswehrdienstes
- 05.01. 1970

05.01. 1970 Ableistung des Grundersatzdienstes
- 31.03. 1971

24.04. 1971 Studium der Psychologie an der Freien
- 30.03. 1976 Universität Berlin

01.04. 1976 Beginn des Studiums der Humanmedizin
 an der Freien Universität Berlin

27.10. 1976 Diplom im Fach Psychologie an der
 Freien Universität Berlin

16.12. 1982 Staatsexamen im Fach Humanmedizin.

